

THESE

POUR LE

517

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

REVERCHON, PIERRE

Externe des Hôpitaux de PARIS

Né le 28 Decembre 1931 à NEUILLY sur SEINE

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION à L'ETUDE DE LA

NEVRITE INTESTITIELLE
HYPERTROPHIQUE ET PROGRESSIVE
DE DEJERINE ET SOTTAS

INCIDENCES GENETIQUES et METABOLIQUES

PRESIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. DEBRAY

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

REVERCHON, PIERRE

Externe des Hôpitaux de PARIS

Né le 28 Decembre 1931 à NEUILLY sur SEINE

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION à L'ETUDE DE LA

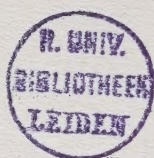
NEVRITE INTESTITIELLE

HYPERTROPHIQUE ET PROGRESSIVE

DE DEJERINE ET SOTTAS

INCIDENCES GENETIQUES et METABOLIQUES

PRESIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. DEBRAY



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AJAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.),
CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), FEY (B.),
GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.),
LAROCHÉ (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.),
MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.),
PASTEUR VALLERY RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), QUENU (J.), RICHET (C.),
SENEQUE (J.), STROHL (A.), TAMON (L.).

DOYEN L. BINET

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Jean VERNE

2^e ASSESSEUR Gaston CORDIER

P R O F E S S E U R S

1° - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

2. - Professeurs titulaires :

ANATOMIE

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

ANESTHESIOLOGIE

BIOCHIMIE MEDICALE

BIOLOGIE APPLIQUEE A L'EDUCATION PHYSIQUE
& AUX SPORTS

BIOLOGIE MEDICALE

CANCEROLOGIE MEDICALE ET SOCIALE

EMBRYOLOGIE

HISTOIRE DE LA MEDECINE & DE LA CHIRURGIE
(Lariboisière)

HISTOLOGIE

HYGIENE ET MEDECINE PREVENTIVE

MEDECINE DU TRAVAIL

MEDECINE LEGALE

MICROBIOLOGIE (Bactériologie et Virologie)

PARASITOLOGIE

MM.

DELMAS (A.)

DELARUE (J.)

BAUMANN (J.)

JAYLE (M.F.)

SCHAPIRA (G.)

CHAILLEY-BERT (P.)

FAUVERT (R.)

BERNARD (J.)

GIROUD (A.)

N ...

VERNE (J.)

JOANNON (P.)

DESOILLE (H.)

PIEDELIEVRE (R.)

FASQUELLE (R.)

GALLIARD (H.)

MM.

PATHOLOGIE CHIRURGICALE
PATHOLOGIE EXOTIQUE
PATHOLOGIE EXPERIMENTALE ET COMPAREE
PATHOLOGIE MEDICALE
PATHOLOGIE RESPIRATOIRE
PATHOLOGIE & THERAPEUTIQUE GENERALES
PHARMACOLOGIE
PHYSIOLOGIE

PHYSIOLOGIE & PATHOLOGIE OBSTETRICALE
PHYSIQUE MEDICALE

RADIOLOGIE MEDICALE
TECHNIQUE CHIRURGICALE & CHIRURGIE EXPERIMENTALE
THERAPEUTIQUE

HUGUIER (J.)
LAVIER (G.)
MERKLEN (F.P.)
MILLIEZ (P.)
TURIAF (J.)
BOUDIN (G.)
CHEYMOL (J.)
BINET (L.)
BARGETON (D.)
LEPAGE (F.)
DOGNON (A.)
DJOURNO (A.)
DESGREZ (H.)
N ...
CONTE (M.)

b.- Professeurs à titre personnel :

BIOCHIMIE MEDICALE

BIOLOGIE MEDICALE
EMBRYOLOGIE
HYGIENE & MEDECINE PREVENTIVE
PARASITOLOGIE
PATHOLOGIE CHIRURGICALE
PHARMACOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHYSIQUE MEDICALE

DESGREZ (P.)
POLONOVSKI (J.)
BOURLIERE (F.)
TUCHMANN (H.)
DEPARIS (M.)
BRUMPT (L.C.)
LAURENCE (G.)
LEVY (Melle J.)
PARROT (J.)
KELLERSHOHN (L.)

2° - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a.- Professeurs titulaires :

CLINIQUE CARCINOLOGIQUE CHIRURGICALE (Necker)
CLINIQUE CARDIOLOGIQUE (Broussais)
CLINIQUES CHIRURGICALES Beaujon
 Cochin
 Hôtel-Dieu
 Pitié
 Saint Antoine
 Selpêtrière
 TENON

REDON (H.)
MOUQUIN (M.)
LORTAT-JACOB (J.)
LEGER (L.)
PATEL (J.)
CORDIER (G.)
GOSSET (J.)
SICARD (A.)
OLIVIER (Cl.)

CLINIQUE DE CHIRURGIE INFANTILE & ORTHOPEDIQUE	FEVRE (M.)
CLINIQUE CHIRURGICALE ORTHOPEDIQUE & REPARATRICE (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
CLINIQUE DE CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE (Brousseis)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
CLINIQUE DE CHIRURGIE PLEURO-PULMONAIRE (Loenne)	MATHEY (J.)
CLINIQUE ENDOCRINOLOGIQUE (Pitié)	DECOURT (J.)
CLINIQUE DE GENETIQUE MEDICALE (Enfants Malades)	LAMY (M.)
CLINIQUE GYNECOLOGIQUE (Broca)	FUNCK BRENTANO (P.)
CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES & SYPHILITTIQUES (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
CLINIQUE DES MALADIES DES ENFANTS (Enfants Malades)	CATHALA (J.)
CLINIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES (Claude Bernard)	MOLLARET (P.)
CLINIQUE DES MALADIES MENTALES ET DE L'ENCEPHALE (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
CLINIQUE DES MALADIES METABOLIQUES (Necker)	HAMBURGER (J.)
CLINIQUE DES MALADIES DU SANG (Brousseis)	MARCHAL (G.)
CLINIQUE DES MALADIES DU SYSTEME NERVEUX (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
CLINIQUE MEDICALES	Boucicaut
	Brousseis
	Cochin
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Lariboisière
	Pitié
	Saint-Antoine
	LENEGRE (J.)
	SOULIE (P.)
	JUSTIN-BESANCON (L.)
	BROUET (G.)
	BARIETY (M.)
	SEZE (S. de)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
CLINIQUE MEDICALE D'HYDROLOGIE THERAPEUTIQUE & CLIMATOLOGIE (Bichet)	DEBRAY (C.)
CLINIQUE MEDICALE PROPEDEUTIQUE (Brousseis)	GENNES (L. de)
CLINIQUE MEDICO-SOCIALE DU DIABETE SUCRE & DES MALADIES DE LA NUTRITION (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
CLINIQUE DE NEURO-CHIRURGIE (Pitié)	DAVID (M.)
CLINIQUE NEUROLOGIQUE (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
CLINIQUE OBSTETRICALES	Baudelocque
	Foch (Suresnes)
	LACOMME (M.)
	MERGER (R.)
CLINIQUE OBSTETRICALE & GYNECOLOGIQUE (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
CLINIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE (Lariboisière)	AUBRY (M.)
CLINIQUE DE PEDIATRIE & DE PUERICULTURE (Saint Vincent de Paul)	LELONG (M.)
CLINIQUE DE PEDIATRIE SOCIALE (Enfants Malades)	MARIE (J.)

MM.

CLINIQUE DE PNEUMO-PHTISIOLOGIE (Lænnen)	BERNARD (E.)
CLINIQUE DE NEURO-PSYCHIATRIE INFANTILE (Selpêtrière)	MICHAUX (L.)
CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE MEDICALE ET SOCIALE (Cochin)	COSTE (F.)
CLINIQUE STOMATOLOGIQUE (Pitié)	DECHAUME (M.)
CLINIQUE THERAPEUTIQUE CHIRURGICALE (Vaugirard)	ROUX (M.)
CLINIQUE THERAPEUTIQUE MEDICALE (Saint Antoine)	LEMAIRE (A.)
CLINIQUE TOXICOLOGIQUE	GAULTIER (M.)
CLINIQUE TRAUMATOLOGIQUE	PADOVANI (P.)
SEMIOTOLOGIE MEDICALE	DOMART (A.)
SEMIOTOLOGIE ET CLINIQUE CHIRURGICALE	POILLEUX (F.)
CLINIQUE UROLOGIQUE (Necker)	COUVELAIRE (R.)
HYGIENE & CLINIQUE DE LA PREMIERE ENFANCE	TURPIN (R.)

b.- Professeurs à titre personnel :

MEDECINE	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES & MAITRES DE
CONFERENCES - AGREGES

ANATOMIE	MM. CABROL (C.), COUINAUD (C.), GILLOT (C.), OLIVIER (G.)
ANATOMIE	Melle GAUTHIER-VILLARS (P.) Pr. s. ch.
PATHOLOGIQUE	MM. ABELANET (R.), BUSSET (F.), CHOMETTE (G.), GUYGOU (CH.) M. Conf., NEZELOFF (Ch.), ORCEL (L.), PAILLAS (J.)
ANESTHESIOLOGIE	KERN (E.), VOURC'H (G.)
BACTERIOLOGIE	BARBIER (P.), CHRISTOL (D.), LE MINOR (L.), TOURNIER (P.)
BIOCHIMIE MEDICALE	BAULIEU (Et.) M. Conf., BOURILLON (R.), CARTIER (P.) DREYFUS (J. Cl.), GONNARD (P.), KRUH (J.), JEROME (H.)
BIOLOGIE APPLIQUEE A L'EDUCATION PHYSIQUE & AUX SPORTS	M. PLAS (F.)
CARCINOLOGIE	MM. BOIRON (M.), DENOIX (P.), MATHE (G.), SELIGMANN (M.)

DERMATO-SYPHILIGRAPHIE	MM. CIVATTE (J.), DUPERRAT (B.)
ELECTRO-RADIOLOGIE	M. LEDOUX-LEBARD (G.)
HEMATOLOGIE	MM. BESSIS (M.), BILSKI-PASQUIER (G.), DAUSSET (J.), DUHAMEL (G.)
HISTOLOGIE	MM. COUJARD (H.) Pr. s. ch., MAROIS (M.), RACADOT (J.)
HYDROLOGIE	MM. BESANÇON (F.), CORNET (A.)
HYGIENE	MM. BOYER (J.) Pr. s. ch., BLANCHER (G.), Mme CORRE-HURST (L.) M. SAPIN-JALOUSTRE (H.)
MALADIES INFECTIEUSES	MM. BASTIN (R.), DUPONT (V.)
MEDECINE LEGALE	MM. DEROBERT (L.) Pr. s. ch. FOURNIER (E.), GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
MEDECINE DU TRAVAIL	M. ALBAHARY (C.)
NEURO-CHIRURGIE	M. PERTUISET (B.)
OBSTETRIQUE	MM. GRANJON (A.), HERVET (E.), LE LORIER (G.) LEVY (J.), MORIN (P.), MUSSET (R.), ROBEY (M.), SENEZE (J.), SUREAU (G.), THOYER-ROZAT (J.).
OPHTALMOLOGIE	MM. BREGEAT (P.), DUBOIS (A.), SARAUX (H.)
ORTHOPEDIE	MM. JUDET (R.), MEARY (R.), POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	MM. DEBAIN (J.), PIALOUX (P.),
PARASITOLOGIE	MM. GOLVAN (Y.), LAPIERRE (J.)
PATHOLOGIE CHIRURGICALE	MM. BARCAT (J.), BINET (J.P.), CAUCHOIX (J.), CERBONNET (G.), CHATELIN (C.L.), DUBOST (Ch.), DUBOST (Cl.), FAUREL (J.), FLABEAU (F.), GARBAY (M.), GARNIER (H.), de GAUDART d'ALLAINES (Cl.), GERMAIN (A.), LATASTE (J.), LEVEQUE (B.), LOYGUE (J.), MERCADIER (M.), NATALI (J.), PELLERIN (D.) PERROTIN (J.), ROBERT (H.), THOMERET (G.)
PATHOLOGIE EXOTIQUE	SCHNEIDER (J.)

PATHOLOGIE EXPERIMENTALE	MM. BENHAMOU (J.P.), BERTHAUX (P.), BOIVIN (P.), CROSNIER (J.), HARTMANN (L.) LOEPER (J.), MAURICE (J.), MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
PATHOLOGIE MEDICALE	MM. AUSSANNAIRE (M.), BOUVIER (J.), BOUVRAIN (Y.), BRICAIRE (H.), BRISSAUD (H.) BROCARD (H.), BUGE (A.), CATINAT (J.), CHRETIEN (J.), COBLENTZ (B.), CONTAMIN (F.) COURY (C.), ETIENNE (J.P.), FREZAL (J.), FRITEL (D.), HENNEQUET (A.), HIMBERT (E.), HOUSSET (E.), LAROCHE (Cl.), LESOBRE (R.), MACREZ (C.), MOREAU (L.), NICK (J.), ROYER (P.), TOURNEUR (R.), WOLFROMM (R.)
PEDIATRIE-PUERICULTURE	MM. JOSEPH (R.), LAFOURCADE (J.), LEPERCQ (G.) MANDE (R.), MOZZICONACCI (P.), POLONOVSKI ROSSIER (A.), VIALATTE (J.) (C.)
PHARMACOLOGIE	MM. BOISSIER (J.), LECHAT (P.),
PHYSIOLOGIE	MM. BARRES (G.), DEJOURS (P.), DURAND (J.) GIRARD, M. Conf., HUGELIN (A.), SCHERRER (J.).
PHYSIQUE MEDICALE	MM. CHANTEUR (J.), GOUGEROT (L.) M. Conf. Pr. s. ch., GREMY (F.), M. Conf. MILHAUD (G.), PELLERIN (P.), ROUCAIROL (J. Cl.), TUBIANA (M.), M. Conf.
PNEUMOPHTISIOLOGIE	MM. KREIS (B.), MEYER (A.), RENAULT (P.)
PSYCHIATRIE	M. PICHOT (P.)
PSYCHIATRIE INFANTILE	MM. DENIKER (P.), DUCHE (D.), FLAVIGNY (H) LAPRESLE (J.)
RHUMATOLOGIE	M. DELBARRE (F.)
STOMATOLOGIE	M. CERNEA (P.) Mme A. CHAPUT, M. Conf. Agr., M. GRELLET
THERAPEUTIQUE	MM. CHASSAGNE (P.), LAMOTTE (M.), MARCHE (J.)
UROLOGIE	MM. AUVERT (J.), MOULONGUET (A.), QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE (à titre permanent)

ANATOMIE	M. J. DEBEYRE
CLINIQUE CHIRURGICALE	MM. ABOULKER (P.) AMELINE (A.) Pr. s. ch., VERNE (J.M.)
CLINIQUE MEDICALE	MM. PERRAULT (M.), RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
CLINIQUE OBSTETRICALE	MM. GRASSET (J.), MAYER (M.)
CLINIQUE OPHTHALMOLOGIQUE	MM. DESVIGNES (P.), OFFRET (G.)
CLINIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE	M. MADURO (R.)
CLINIQUE PEDIATRIQUE & PUERICULTURE	M. R. LAPLANE
CLINIQUE PSYCHIATRIQUE	M. H. BARUK
CLINIQUE UROLOGIQUE	M. R. KUSS

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

BACTERIOLOGIE	M. HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
PATHOLOGIE CHIRURGICALE	M. RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE & UNIVERSITAIRE :

	MM. BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire Général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principale	Melle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	} M.le Docteur HAHN
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateur	Melle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) Melles LAURENT (H.) LE NOIR (G.) QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE,

A MA MERE,

A MA FEMME,

Qu'ils soient assurés de mon affection.

A Monsieur le Professeur CH. D E B R A Y,

Professeur de Clinique Médicale d'Hydrologie
thérapeutique et climatologie (BICHAT)

à la Faculté de Médecine de P A R I S ,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,

HOMMAGES RESPECTUEUX

A Monsieur le Docteur P E S T E L,

Qui nous a accueilli dans son Service
et nous a inspiré le sujet de
cette thèse,

Qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur TREMOLLIERE,

En remerciement pour l'aide apportée à ce travail.

A Monsieur le Professeur P E R R A U L T,

En témoignage de reconnaissance pour l'enseignement
de haute valeur qu'il nous a toujours prodigué.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS :

Monsieur le Docteur B E N D A

Monsieur le Professeur P E R R A U L T

Monsieur le Professeur B O U L I N

In Memoriam

Monsieur le Docteur M A T H I V A T,

Monsieur le Professeur B O U D I N

Monsieur le Docteur P E S T E L

A MES AMIS :

P. B A R B E,

J. B E N V E N I S T E,

En souvenir de nos sous colles
d'externat

AU CAPITAINE GENET,

En témoignage de notre amitié
née en ALGERIE .

INTRODUCTION

La névrite hypertrophique interstitielle et progressive de DEJERINE et SOTTAS est une maladie rare. Au sein d'une famille atteinte de cette tare, transmise héréditairement, et suivie depuis plusieurs générations, nous avons pu mettre en évidence une forme cliniquement achevée où des perturbations métaboliques s'associaient au tableau neurologique typique. Nous nous sommes efforcés de préciser ces anomalies, ouvrant ainsi un chapitre nouveau à l'étude de cette affection.

Nous remercions ici le Professeur DEBRAY qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Notre Maître, le Docteur PESTEL, nous a inspiré ce sujet. Nous le remercions pour son aide constante tout au long de ce travail, tant sur le fond que sur la forme.

Le Docteur TREMOLLIERE a permis l'étude métabolique de nos deux sujets. Nous le remercions pour ses nombreux conseils concernant cette partie essentiellement technique.

Nous devons à l'amabilité du Docteur LEJEUNE d'avoir pu obtenir l'examen des chromosomes d'un de nos sujets. Qu'il soit assuré de notre reconnaissance.

HISTORIQUE

Le 18 Mars 1893, DEJERINE et SOTTAS, dans un mémoire lu à la Société de Biologie, présentaient deux observations familiales d'une affection qu'ils reconnaissaient comme une Entité spéciale et qu'ils dénommaient :

"Névrite interstitielle hypertrophique et progressive de l'enfance".

En tête de ce mémoire, ils la définissaient eux-mêmes comme : "Une affection souvent familiale et à début infantile, caractérisée par une atrophie des extrémités avec troubles marqués de la sensibilité, et ataxie des mouvements et relevant d'une névrite interstitielle hypertrophique à marche ascendante, avec lésions médullaires consécutives."

"L'atrophie, poursuivent les auteurs, débute dans l'enfance par les muscles des extrémités inférieures. L'évolution est lente, n'atteignant les mains qu'après un temps assez long, donnant après plusieurs années le tableau suivant :

- . atrophie des quatre extrémités, plus importante aux extrémités inférieures,
- . pieds en équinisme direct, souvent en équin varus,
- . creux plantaire exagéré,
- . atrophie des muscles des pieds et des jambes,
- . mains souvent déformées en griffes cubitales.

L'atrophie remonte en diminuant peu à peu le long des muscles de l'avant-bras.

Cette atrophie musculaire est symétrique et il n'existe pas de contractures :

- . il n'existe pas de troubles trophiques de la peau,
- . des contractions fibrillaires peuvent être observées, mais font souvent défaut.

- les réflexes tendineux sont abolis,
- il existe des troubles de la sensibilité,
- on retrouve fréquemment une réaction de dégénérescence."

Mais le fait essentiel sur lequel les auteurs attirèrent l'attention après cette description est l'existence d'une augmentation, parfois énorme, des troncs nerveux. Déjà visible en certains points à l'examen clinique, cette hypertrophie des nerfs est évidente en cas d'autopsie.

Son existence dans le cadre d'une amyotrophie lente progressive est nécessaire et suffisante au diagnostic, et justifie pleinement à leurs yeux un cadre nosologique spécial pour cette affection.

Cette hypertrophie est liée à des lésions histologiques caractéristiques.

Avant la parution de ce mémoire, la maladie avait été entrevue par COMBAULT et MALLET en 1889, à propos d'un cas, suivi d'autopsie, de tabès ayant débuté dans l'enfance.

Les auteurs notaient l'existence de troubles nerveux sensitifs aux trois modes, à l'extrémité distale des membres inférieurs, une abolition des réflexes tendineux, et des troubles de la sensibilité profonde, dont l'importance leur fit porter le diagnostic de tabès.

A l'autopsie, ils furent frappés par l'hypertrophie colossale des nerfs de la queue de cheval.

Quatre ans plus tard, DEJERINE et SOTTAS, reprenant cette observation, en firent à posteriori le premier cas certain de névrite hypertrophique.

De nombreux auteurs, avant cette date, publiaient des observations d'amyotrophie progressive.

PITON, dans sa thèse, note qu'ils s'attachaient surtout au caractère familial de l'affection, et ne voyaient là que des formes cliniques de dystrophie musculaire.

DEJERINE et SOTTAS ont repris ces différents cas, en particulier ceux, malheureusement trop rares, où une autopsie avait pu être pratiquée, pour les différencier de la maladie nouvelle qu'ils décrivaient. Pour eux, il s'agit d'affections autres, et ils rejoignent ici la pensée de CHARCOT et MARIE qui, dans leur mémoire de 1886, reprennent les mêmes observations pour en faire les premiers cas connus de la maladie qui porte leur nom.

Ces faits et les discussions qui les ont suivis, laissent entrevoir le problème de nosologie posé par la filiation de ces affections, problème non encore résolu, et sur lequel nous reviendrons au cours de ce travail.

En 1856, EULENBOURG publie une observation d'amyotrophie progressive concernant deux frères.

En 1873, FRIEDREICH : un cas suivi d'autopsie. Mais il n'existait ni incoordination, ni troubles de la sensibilité. A l'autopsie, on trouva une sclérose du cordon de Goll, mais pas d'hypertrophie des troncs nerveux.

La même année, EICHORST publie un cas.

En 1884, SCHULTZE et ORMEROD, indépendamment l'un de l'autre reconnaissent la maladie comme une "Paralysie progressive atrophique spéciale".

Deux ans plus tard, la même affection est redécrite par CHARCOT et MARIE, à propos de cinq observations personnelles. Ils posent le problème de l'origine névritique ou myélopathique de la maladie.

La même année, TOOTH, la dénomma "Type péronier de l'atrophie musculaire progressive".

En 1889, J. HOFFMANN, dans un travail très complet, portant sur quatre observations, reprenant en partie les cas anciens de SCHULTZE, et s'appuyant sur l'autopsie de FRIEDREICH, et sur une, plus ancienne, de VIRCHOW, regarde cette affection comme relevant d'une névrite périphérique et propose le nom de "Atrophie musculaire progressive névritique", terme critiqué par PITON, car, dit-il, il a le tort de préjuger d'une pathogénie non encore tranchée.

Deux ans plus tard, HOFFMANN , à propos de deux cas personnels, et s'appuyant sur une autopsie pratiquée en 1890 par DUBREUILH, fait de cette maladie une lésion névritique ou plutôt neurale à point de départ non encore connu, central ou périphérique.

Pour DEJERINE et SOTTAS, il ne fait aucun doute que tous ces cas d'amyotrophie lent progressive concernent d'autres affections que celle dont ils se font les parrains.

L'absence de troubles de la sensibilité et d'ataxie, et surtout l'absence d'hypertrophie des nerfs, dans les rares autopsies effectuées, sont des arguments sans réplique si l'on veut bien s'en tenir à la définition même de la maladie.

En outre, ils se demandent si tous les cas observés concernent la même maladie "l'atrophie musculaire névritique" et s'il n'en est pas, dans le nombre, qui rentrent dans le cadre des atrophies de cause myélopathique ou myopathique. La rareté des autopsies fait qu'il est impossible de se prononcer.

Nous verrons, dans l'étude des rapports entre la maladie de DEJERINE et SOTTAS et les autres amyotrophies progressives familiales, qu'il faut peut-être se montrer plus nuancé quant à la pluralité de ces affections.

— PREMIERE OBSERVATION —

- Monsieur FAU... Roger, 52 ans.-

Est atteint d'une nevrite interstitielle hypertrophique dont le diagnostic fut fait en 1951.

Monsieur FAU... fait remonter le début de sa maladie peu avant cette époque, c'est-à-dire à l'âge de 40 ans. En fait, il existe depuis le jeune âge, une fatigabilité des membres inférieurs, apparaissant à la station debout prolongée, ou à l'effort, et un discret pied creux.

A noter que le sujet a été reconnu apte au service militaire, qu'il a cependant effectué dans les services auxiliaires, en raison d'un spina bifida sacro-lombaire.

C'est à l'âge de 40 ans que les troubles commencent à être suffisamment intenses pour gêner le malade dans sa vie quotidienne jusque là très active, et le forcent à consulter.

Simple fatigabilité au début, celle-ci s'accroît pour devenir une fatigue permanente des membres inférieurs et des lombes, majorée par le moindre exercice. Puis, très vite, survient une impossibilité de se mettre sur la pointe des pieds ou de se maintenir en équilibre sur les talons, dû certainement autant à l'atrophie distale naissante qu'à des troubles encore discrets de l'équilibre.

A partir de cette époque, la maladie progresse lentement mais inéluctablement, l'atrophie musculaire remontant le long des membres inférieurs alors qu'apparaît, à l'âge de 46 ans, un steppage bilatéral qui oblige au port de chaussures orthopédiques.

Parallèlement, augmentation des troubles de l'équilibre et des troubles sensitifs, à type de pesanteur, fourmillement des membres inférieurs, crampes des mollets.

Actuellement, la marche, quoique très difficile, est encore possible grâce aux chaussures orthopédiques et en s'aidant de deux cannes.

A l'examen, paraplégie flasque de type polynévritique, avec amyotrophie importante, abolition des réflexes tendineux et troubles de la sensibilité.

L'étude de la force musculaire montre un déficit global portant sur les muscles de la loge antéro-externe de la jambe et sur le jambier antérieur. Il existe une impossibilité totale de relever les pieds et les orteils.

Le déficit est bilatéral et symétrique.

La force musculaire est normale pour ce qui est des muscles des cuisses et de la ceinture pelvienne ; elle est également normale aux membres supérieurs.

L'amyotrophie est importante, bilatérale et symétrique, siégeant dans le même territoire que le déficit musculaire.

La déformation est maxima au niveau des pieds : pied creux varus équin bilatéral, imputable à l'amyotrophie importante et aux rétractions tendineuses.

Encore très marquée au niveau des muscles de la jambe, l'amyotrophie est discrète au niveau des muscles des cuisses. Il n'y a pas d'atteinte des membres supérieurs.

Il n'existe pas de cypho-scoliose.

L'étude de la sensibilité au chaud et au froid, au tact et à la piqure, montre une anesthésie totale au niveau des pieds.

Au niveau des jambes, on note un retard à la perception. Le sujet perçoit la piqure avec un retard de 3 secondes en moyenne. Ce fait très curieux avait déjà été rapporté par DEJERINE et SOTTAS dans leur mémoire.

Les troubles s'amenuisent au fur et à mesure que l'on remonte vers la racine de la cuisse ; mais il persiste cependant une nette hypoesthésie.

La sensibilité profonde est également très perturbée :

- grosses erreurs dans le sens des attitudes segmentaires aux membres inférieurs ;
- anesthésie dans l'épreuve du diapason.

Aux membres supérieurs, il n'existe aucun trouble de la sensibilité.

Les réflexes achilléens et rotuliens sont abolis ainsi que les cutanés plantaires. Les réflexes ostéo-tendineux des membres supérieurs et les cutanés abdominaux sont normaux.

Il n'existe ni fibrillations ni signes cérébelleux.

Le psychisme est normal.

L'hypertrophie des nerfs est assez discrète, évidente cependant au niveau des gouttières épitrochléo-olécraniennes, où l'on sent, surtout à droite, le nerf cubital augmenté de volume.

Le sciatique poplité externe gauche est très augmenté.

La pression en ces points ne réveille aucune douleur sur les trajets nerveux.

Il existe un syndrome pseudo-tabétique qui groupe, en dehors des troubles déjà vus de la sensibilité profonde, un signe de Romberg très net, et une impossibilité à se diriger les yeux fermés ou dans l'obscurité.

L'étude des paires crâniennes montre leur intégrité en dehors des troubles oculaires faits d'une dissociation des réflexes pupillaires du type Argyll-Robertson. Les pupilles sont en myosis, elles sont régulières, et il n'existe pas d'inégalité.

Le réflexe à la lumière est aboli, alors que la contraction syncinétique à la convergence se fait normalement.

Il n'existe aucun trouble de la motilité oculaire. La vision est de 10/10 des deux côtés. Le champ visuel et le fond d'oeil sont normaux.

Il n'y a pas de nystagmus.

La netteté de ces troubles oculaires qui ont précédé de loin tous les autres symptômes avait tout d'abord orienté les médecins vers une spécificité. C'est aux Professeurs ALAJOUANINE et CASTAIGNE que revient le mérite d'avoir rétabli la vérité, ceci après examen d'une grande partie de la famille réunie pour l'occasion, et chez qui ils rencontrèrent plusieurs cas semblables à des degrés d'évolution variable.

Enfin, pour clore ce tableau clinique, ajoutons qu'il existe des troubles neuro-végétatifs importants dont le début difficile à déterminer remonte cependant à une époque antérieure de plusieurs années aux premiers symptômes majeurs de la maladie :

- transpiration fréquente et importante ;
- survenue de quintes de toux généralement déclenchées par l'ingestion d'aliments froids (glaces). Elles existent depuis fort longtemps, mais se sont accentuées parallèlement aux autres symptômes ;
- troubles digestifs, existant aussi depuis longtemps, faits de constipation, de digestions lentes, de sensation de ballonnements intestinaux,
- enfin difficultés à la miction : le sujet est obligé de pousser pour uriner.

Nous sommes donc en présence d'un tableau clinique très évocateur de névrite hypertrophique, dont la particularité

est le début assez tardif et l'évolution très lente, puisqu'à 52 ans, la maladie est encore localisée aux membres inférieurs. Des examens complémentaires sont venus étayer le diagnostic fait en 1951 :

- en premier lieu : la sérologie (B.W., Nelson) s'est toujours montrée négative à des examens répétés ;
- la ponction lombaire, pratiquée en 1951, était normale ;
- un examen électrique fait à cette même époque sur le jambier antérieur et l'extenseur commun des orteils gauche, montrait une "atrophie neurogène périphérique" caractéristique ;
- l'électroencéphalogramme est normal ;
- l'électrocardiogramme et la radiographie du médiastin sont normaux ;
- enfin, une biopsie nerveuse pratiquée en 1956, sur le barchial cutané interne par le Docteur LECOEUR, à la demande du Docteur GROSSIORD, a donné lieu à un examen par le Docteur IVAN BERTRAND qui répondit :

" Il existe un épaississement modéré des gaines de Schwann, épaississement qui, à lui seul, ne suffirait pas pour faire le diagnostic. Les gaines de myéline apparaissent relativement intactes, c'est seulement sur quelques-unes d'entr'elles qu'on note une fragmentation ; on note également quelques gaines atrophiques.

"Par contre, l'imprégnation de Gros-Bielchowski montre d'énormes lésions cylindraxiles : tuméfaction, fragmentation, état verruqueux, affinité argentophile très inégale, dégénérescence bulbeuse, dissociation de l'axone en neuro-fibrilles élémentaires.

"Il convient de signaler, au niveau de l'endonèvre, une abondance d'hystiocytes sans périvascularite".

— DEUXIEME OBSERVATION —

- Madame LEC..., 54 ans.-

Soeur de Monsieur FAU... Le diagnostic de névrite hypertrophique fut fait en 1951 à l'occasion de l'examen systématique de la famille fait par les Professeurs ALLAJOUANINE et CASTAIGNE.

Le début de la maladie se situe, aux dires de la malade, à l'âge de 44 ans. C'est tout au moins à cette époque qu'elle a commencé à être gênée dans sa vie de tous les jours. Mais il est une longue période, évoluant sur plusieurs années, et dont les débuts sont impossibles à bien préciser, pendant laquelle il existait une fatigabilité à la station debout, une lourdeur des jambes, et quelques troubles de la sensibilité à type de fourmillements dans les membres inférieurs.

Notre malade, femme énergique, qui avait une vie très active, négligea volontairement ces symptômes mineurs jusqu'à l'âge de 44 ans, époque à laquelle l'évolution de la maladie amena des troubles de la motricité et surtout des troubles de l'équilibre. Car, et c'est là le fait caractéristique de cette observation, c'est par des troubles de l'équilibre que la maladie jusqu'alors discrète, s'imposa à la malade :

- instabilité, vertiges, rendant la marche ou la station debout difficiles, troubles majorés par l'occlusion des yeux ou l'obscurité ;
- épisodes de grands vertiges de Menyere.

Parallèlement cependant s'installait une atrophie musculaire qui, débutant aux pieds, remontait le long des membres inférieurs.

Actuellement, la malade marche avec deux cannes, très difficilement.

Il existe un steppage bilatéral et un déhanchement important.

A l'examen : paraplégie flasque de type polynévritique, avec abolition des réflexes et troubles de la sensibilité.

L'étude de la force musculaire montre un déficit bilatéral, prédominant aux extrémités des membres inférieurs, à la loge antéro-externe des jambes et aux jambiers antérieurs.

Il existe un déficit net, mais d'intensité moindre, des muscles de la cuisse et de la ceinture pelvienne. Il y a impossibilité de relever pieds et orteils, mais aussi de décoller la jambe gauche du lit. Le déficit musculaire est d'intensité nettement supérieur à gauche.

Aux membres supérieurs, très discrète diminution de la force musculaire aux mains et aux avant-bras, surtout à gauche.

L'atrophie musculaire est importante aux pieds et aux jambes :

- pieds creux, varus équin bilatéral. Elle existe aussi aux cuisses, mais moins intense ;
- elle est absente aux membres supérieurs ;
- il n'existe pas de cypho-scoliose.

L'étude de la sensibilité objective montre un retard à la perception aux trois modes, plus important aux extrémités inférieures qu'aux racines des cuisses, allant de 4 secondes à 2 secondes.

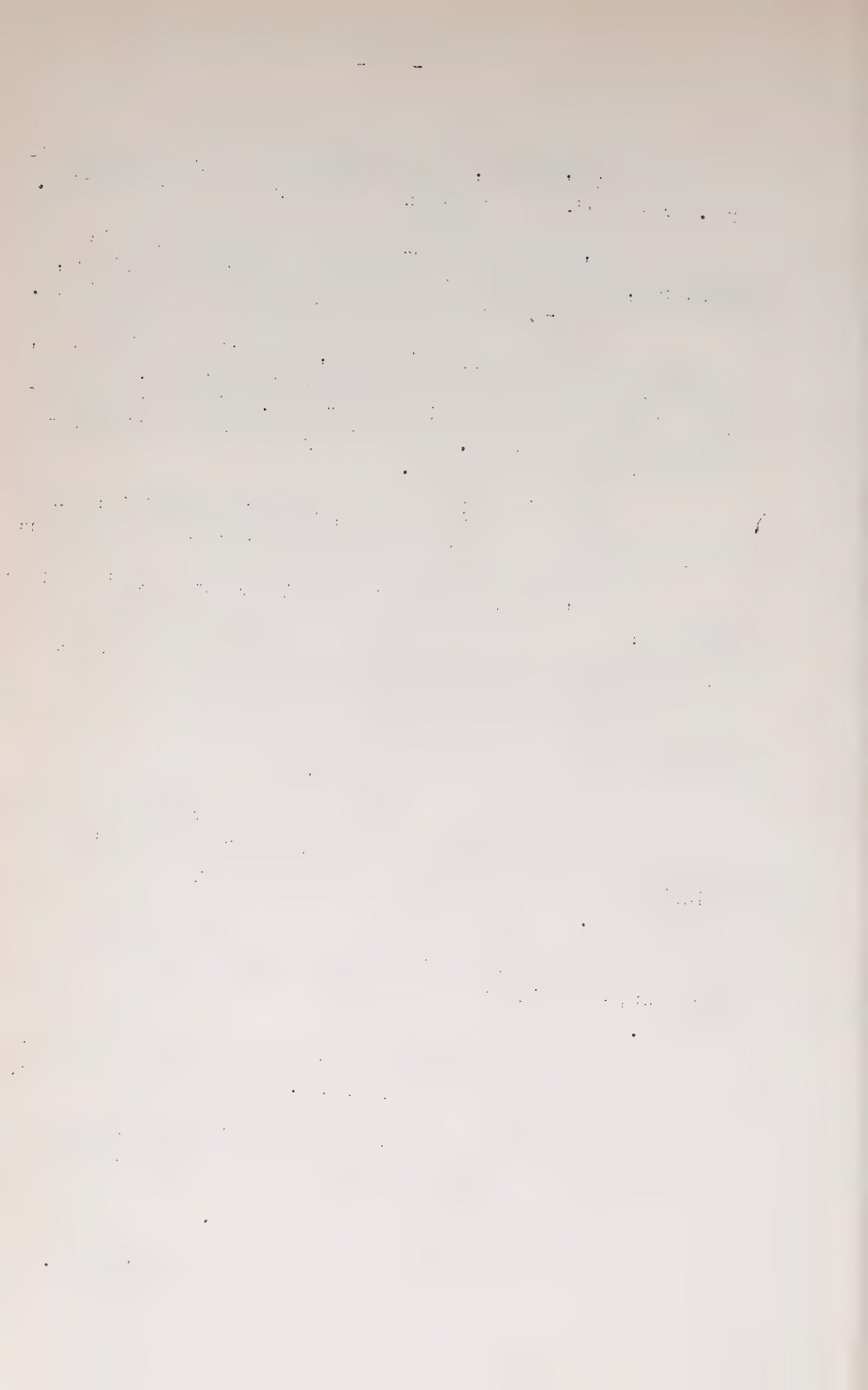
La sensibilité au diapason est abolie aux membres inférieurs où il existe de grosses erreurs dans le sens des attitudes.

La sensibilité est normale aux membres supérieurs et dans les territoires thoraciques, cervicaux et abdominaux.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont abolis alors que persistent les réflexes ostéo-tendineux des membres supérieurs.

Le cutané plantaire est aboli .

Les réflexes cutanés abdominaux sont normaux.



Il n'existe pas de fibrillations ni signes cérébelleux.

Le psychisme est strictement normal.

L'hypertrophie des nerfs n'a été cliniquement mise en évidence qu'au niveau du cubital gauche dans la gouttière épitrochléo-olécrânienne.

Les paires crâniennes ne montrent aucune anomalie en dehors des troubles oculaire.

Il existe une inégalité pupillaire.

Une abolition du réflexe pupillaire à la lumière avec conservation du réflexe à la convergence à droite.

A gauche, simple paresse de la pupille à l'excitation lumineuse.

On peut donc parler ici de signe d'Argyll-Robertson droit.

En outre, il existe une hétérochromie.

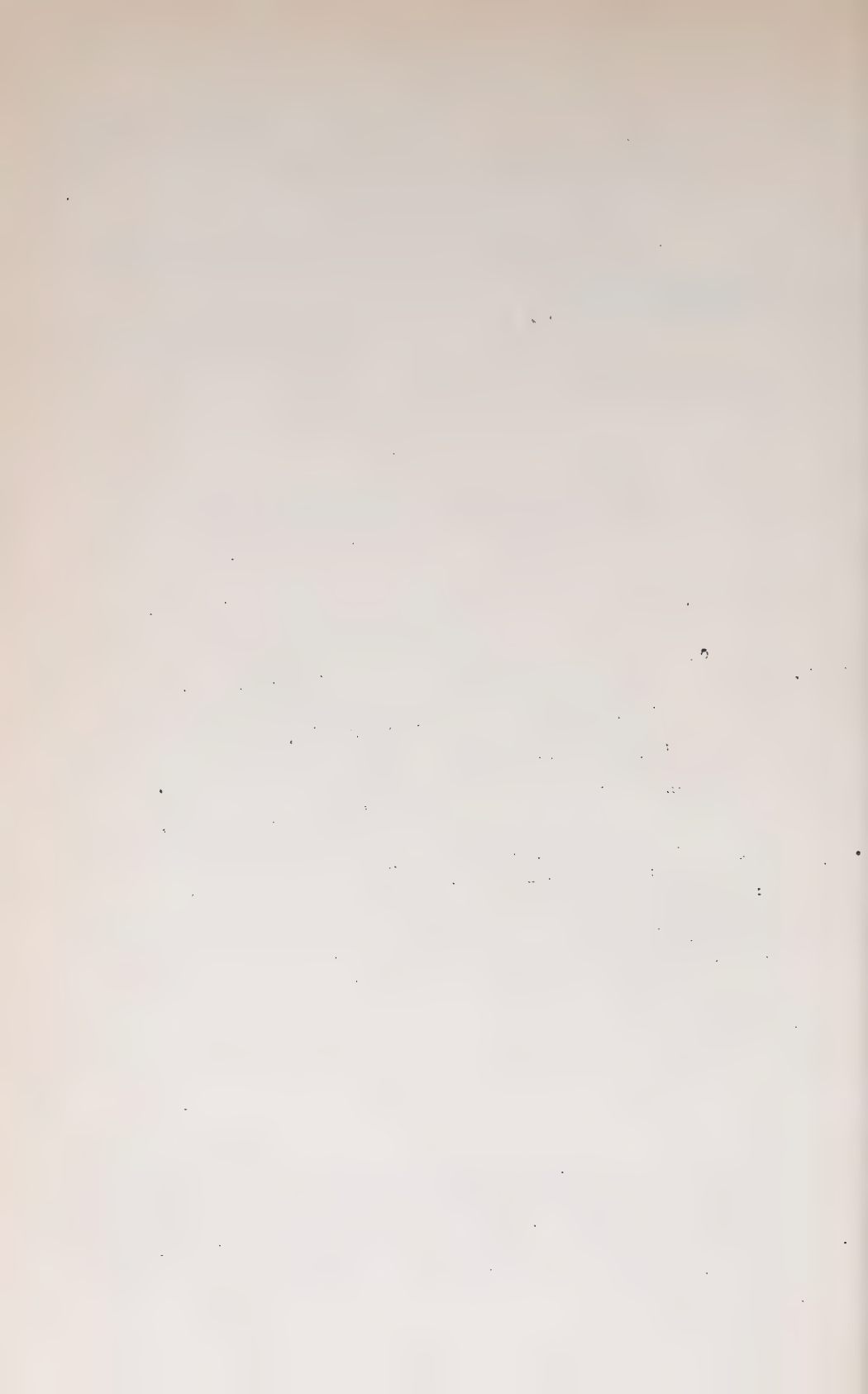
Il n'existe aucun trouble de la mobilité oculaire.

Le champ visuel et le fond de l'oeil sont normaux.

Enfin, signalons, comme dans notre observation n° 1, les mêmes troubles neuro-végétatifs existant depuis très longtemps :

- quintes de toux déclenchées par les aliments froids, et se transformant ici en véritables crises d'étouffements ;
- troubles digestifs à type de constipation et ballonnements intestinaux ;
- difficultés à la miction : obligation de pousser pour uriner.

Le tableau clinique est donc ici très proche de l'observation concernant le frère de notre malade. Les seules différences à noter concernent l'intensité des troubles de l'équilibre, surtout dans les débuts de la maladie, et l'évolution un peu plus rapide avec atteinte déjà importante de la ceinture pelvienne.



La similitude des cas, le caractère familial de l'affection qui touche d'autres parents, a fait que nous n'avons pu imposer à notre malade les quelques examens complémentaires, parfois un peu pénibles, qu'avait subi son frère.

C'est ainsi que nous n'avons, pour elle, ni ponction lombaire, ni biopsie, ni examen myo-électrique.

Les examens sérologiques se sont toujours montrés négatifs.

L'électroencéphalogramme est normal, ainsi que l'électrocardiogramme et la radio du médiastin.

ETUDE CLINIQUE

ETIOLOGIE

La névrite interstitielle hypertrophique de l'enfance, telle qu'elle a été décrite par DEJERINE et SOTTAS se présente comme une maladie familiale héréditaire que l'on n'a pu, jusqu'ici, rattacher à aucune étiologie. Le rôle de facteurs exogènes tels que syphilis et alcoolisme a été discuté à la faveur de quelques observations dans lesquelles ces tares étaient coexistantes. Leurs rapports avec la névrite hypertrophique n'ont cependant pu être démontrés et il s'agit là, selon toute vraisemblance, d'une simple association due au hasard.

Par contre, la recherche d'un facteur endogène héréditaire nous semble plus logique. Nous verrons, lors de l'étude génétique de la maladie, que des hypothèses ont été proposées à ce sujet faisant alors des chromosomes le siège de la lésion causale. Ceci n'a pu encore être démontré, mais semble être la voie d'abord la meilleure, quant à l'étude de l'étiologie de l'affection.

FREQUENCE

Il s'agit d'une maladie assez rare, tout au moins si l'on s'en tient au cadre nosologique précis défini par les auteurs.

En 1941, PITON évaluait le nombre des observations publiées mondialement à 40, alors qu'à la même date, il évaluait à 500 celui des observations d'amyotrophie de CHARCOT et MARIE. Actuellement, le nombre d'observations publiées ne dépasse pas 80. On remarque surtout la nette disproportion qui existe en faveur de l'amyotrophie de CHARCOT et MARIE. Il faut cependant préciser que cette statistique très faible pourrait être considérablement augmentée si l'on faisait rentrer certaines formes très voisines d'amyotrophie qui certes présentent quelques variantes par rapport à la description originale, mais qui sont cependant si proches de cette affection que de nombreux auteurs n'ont pas hésité à les identifier. Nous les étudierons plus loin.

SYMPTOMATOLOGIE

En reprenant de larges extraits du mémoire de DEJERINE et SOTTAS, nous avons déjà donné un aperçu du tableau clinique. Une phrase écrite en 1896 par DEJERINE résume bien la symptomatologie à une période avancée de la maladie : "Les symptômes présentés par nos malades étaient ceux du tabès ordinaire arrivé à une période assez avancée, mais associé à une atrophie musculaire généralisée, une cypho-scoliose et un état hypertrophique des nerfs."

Nous avons effectivement ici un condensé des principaux signes de la maladie. D'autres anomalies peuvent parfois être observées qui nous donneront l'occasion de décrire quelques formes cliniques dont les rapports avec le type fondamental prêtent d'ailleurs à discussion de par le fait même qu'elles s'en écartent tant soit peu.

LE DEBUT DE LA MALADIE est généralement marqué par des troubles sensitifs à type de paresthésies des membres inférieurs :

- sensations de fourmillements dans les pieds, crampes dans les mollets, douleurs musculaires des cuisses et des mollets à type de striction ou d'étirement, sont généralement les symptômes classiques de la période initiale ;
- parallèlement, s'installe une fatigabilité inhabituelle des membres inférieurs apparaissant à l'effort ou à la station debout prolongée.

Comme l'avait bien décrit DEJERINE, les troubles débutent toujours à l'extrémité distale des membres inférieurs pour remonter très progressivement et n'atteindre les ceintures et les membres supérieurs qu'au bout de plusieurs années d'évolution. Et même à ce moment, l'intensité des troubles reste maximale là où ils avaient débuté.

Les troubles de l'équilibre sont également souvent précoces, précédant parfois les troubles sensitifs. Il s'agit alors de sensation d'instabilité au-dessus du vide, d'instabilité

de la marche ou de véritables vertiges, tous signes augmentant dans l'obscurité ou à l'occlusion des yeux.

L'hypertrophie des nerfs à cette période est très variable souvent très discrète, elle passerait inaperçue si on ne la recherchait systématiquement devant le contexte clinique.

Des différentes déformations que l'on peut voir dans la maladie, celle qui paraît la plus fréquente à ce stade et que l'on retrouve dans de nombreuses observations est l'existence d'un pied creux, symptôme très précoce quand il existe.

Dès cette période initiale, la bilatéralité et la symétrie des troubles sont de règle.

Enfin, signalons qu'exceptionnellement la maladie peut débuter par des troubles pupillaires qui n'apparaissent généralement qu'après un certain degré d'évolution.

Le début de l'affection, suivant la description originale, se fait dans l'enfance. Des deux observations publiées en 1893 par DEJERINE et SOTTAS, on note que les premiers symptômes étaient survenus à 14 ans chez le garçon et que la fille avait déjà subi à 12 ans une double ténotomie.

Cependant, ce caractère de début dans l'enfance n'est pas toujours retrouvé dans les observations qui suivirent.

THOMAS et CHAUSSEBLANCHE, en 1933, rappelaient quelques observations dans lesquelles les premiers symptômes apparaissaient à l'âge adulte, observations publiées par :

E. LONG,
P. CHARUSI et NAZARI,
ROUSSY et CORNIL,
DIDE et COURJON.

Les auteurs en concluant se demandaient si ces différents cas devaient figurer dans le même cadre anatomo-clinique que la névrite interstitielle.

Disons tout de suite que LONG, à propos de ses deux cas, avait devancé cette question en en faisant une maladie différente

ROUSSY et CORNIL, en 1913, s'appuyant sur les deux observations de LONG, sur celle de CHARUSI, et sur leur cas personnel, individualisèrent, mais dans le cadre de la névrite hypertrophique, un type se distinguant de la maladie de DEJERINE et SOTTAS qu'ils intitulèrent : "Névrite hypertrophique progressive et non familiale de l'adulte", véritable forme clinique dont le titre résume bien les caractères. Il convient de noter que le mot "interstitiel" est volontairement supprimé, le terme leur ayant semblé, à la lumière des nouvelles techniques d'examen, ne refléter qu'une partie des lésions.

Ce problème de nosologie bien posé par THOMAS se répétera à chaque fois qu'une variante importante sera décrite dans une observation. Citons à ce propos une phrase de RAYMOND (1906) : "A propos des maladies familiales, on décrit un type "et on pense que les autres doivent être exactement faits de "même. En réalité, ils diffèrent toujours du modèle par quelques "traits saillants".

EVOLUTION

L'affection s'aggrave avec une lenteur extrême et habituellement d'une manière progressive. Celle-ci peut présenter des poussées d'évolution aiguë suivies de rémission. La mort survient en général par infection intercurrente, mais peut-être due à la maladie elle-même.

Nous ne reprendrons pas ici la description du tableau clinique à la période d'état qui a été faite au début de ce travail. Nous tenons simplement à rappeler l'évolution ascendante, la bilatéralité, et la symétrie des troubles dans tous les domaines : motricité, sensibilité, et réflexivité.

Nous jugeons cependant utile de nous arrêter à l'étude de quelques troubles particuliers, soit qu'ils n'aient point été suffisamment explicités dans le texte original, soit qu'ils donnent lieu à des formes cliniques spéciales.

L'HYPERTROPHIE DES NERFS :

Elle peut se rencontrer sous des modalités et à des degrés divers sur tous les nerfs périphériques moteurs et sensitifs, sur les nerfs crâniens, sauf les deux premières paires et sur le sympathique. Elle n'est pas toujours évidente et doit être recherchée avec beaucoup de soin à des endroits où on la retrouve plus facilement :

- . au niveau du plexus cervical superficiel,
- . au niveau des gouttières épitrochléo-olécraniennes,
- . au niveau du col du péroné,
- . au niveau des filets nerveux sous-cutanés.

La pression de ces nerfs hypertrophiés réveille inconstamment une douleur le long du trajet nerveux.

Les troncs nerveux sont volumineux, lisses, réguliers, durs. Parfois, on peut sentir un renflement, mais jamais de nodosités disséminées avec des intervalles de nerf sain comme dans la neurofibromatose.

L'hypertrophie nerveuse est le signe capital de cette affection, celui qui presque à lui seul a permis aux auteurs d'en faire une entité spéciale. Elle est le support de lésions histologiques très caractéristiques que montre la biopsie faite au moindre doute.

LES SIGNES DE LA SERIE TABETIQUE :

Ils ont été longuement décrits par les auteurs. Ils confèrent, au même titre que l'hypertrophie nerveuse, son autonomie à l'affection. Nous ne reviendrons donc pas sur l'ataxie et sur les troubles de la sensibilité profonde qui ne diffèrent en rien de ce que l'on peut voir dans un authentique tabès. Signalons, en outre, la fréquence des douleurs fulgurantes qui viennent compléter ce tableau.

Nous insisterons plus sur les troubles pupillaires qui, par leur fréquence, contribuent à donner à cette maladie un caractère très particulier.

Il s'agit généralement d'un véritable signe d'Argyll-Robertson : abolition isolée des réflexes photomoteurs, avec

conservation des réactions pupillaires à la distance, survenant en dehors de toute spécificité.

Dans d'autres cas, plus rares, les réactions pupillaires à la distance peuvent être diminuées ou abolies comme les réactions à la lumière.

Exceptionnellement, on a pu voir apparaître au cours d'une névrite hypertrophique, un cas de pupille tonique d'ADDIE comme le décrit STÖRRING en 1941.

Dans de nombreux cas, on a observé seulement une paresse des réactions pupillaires à la lumière, sans que l'on puisse parler de véritable signe d'Argyll-Robertson. THOMAS et CHAUSSEBLANCHE pensent qu'il s'agit là du premier symptôme aboutissant à l'abolition complète des photomoteurs. Ils citent à l'appui de cette hypothèse un cas qui, présentant une simple paresse de réaction au premier examen, était revu trois ans plus tard avec abolition complète des réflexes photomoteurs.

Les pupilles peuvent être de calibre normal, dilatées ou en myosis. Elles peuvent être inégales et irrégulières.

La fréquence des troubles pupillaires de quelque ordre qu'ils soient, au cours des névrites hypertrophiques, est diversement appréciée par les auteurs :

- J. FRANÇOIS et L. DESCAMPS estiment qu'on les trouve dans 40 % des cas.
- AUSTIN, dans un travail plus récent, les évalue à 25 %.

Tous les auteurs sont d'accord sur la non-intervention de la syphilis dans la réalisation du signe d'Argyll-Robertson et des autres anomalies oculo-pupillaires, dans la maladie de DEJERINE-SOTTAS.

Dans un travail récent, le Professeur GARCIN a présenté, avec les Docteurs GRUNER et MAN, une très intéressante observation suivie d'autopsie qui éclaire d'un jour nouveau la pathogénie du signe d'Argyll-Robertson, dans la maladie de DEJERINE-SOTTAS.

Les auteurs ont mis en évidence la participation des nerfs ciliaires, qui ont pu être suivis dans leur traversée de la sclérotique, jusqu'à l'iris, au processus de névrite hypertro-

phique. Ils trouvent , à l'examen des pièces anatomiques :
"un ganglion cilliaire augmenté de volume du fait de l'hypertrophie nerveuse des nerfs cilliaires épaissis et dégénérés de façon remarquable. Les coupes sériées permettent de suivre leur hypertrophie sur toute la longueur de leur trajet, avant leur arrivée au globe oculaire et pendant leur traversée de la sclérotique et de la choroïde jusqu'aux corps cilliaires". Les rameaux nerveux sont, du fait de cette hypertrophie même, bien plus aisément visibles que normalement, aussi bien avec les colorations de routine qu'avec les imprégnations.

L'image élémentaire , avec l'hypertrophie schwannienne en bulbe d'oignon, et la dégénérescence lente incomplète des axones, moliniformes et épineux, est la même que sur les autres nerfs atteints.

Dans l'iris, on note au très fort grossissement quelques rares images de dégénérescence nerveuse.

Les nerfs des muscles oculo-moteurs sont atteints de même façon à un degré moindre.

Dans la rétine, la couche de cellules nerveuses est partiellement dissociée dans la région papillaire par des transsudats et des dépôts albumineux. Les cellules nerveuses sont en partie et localement dégénérées.

Le nerf optique est pâle au point de vue myélinique mais ses gaines sont normales.

Il existe un contraste frappant entre l'atteinte massive des nerfs cilliaires et l'intégrité des centres oculo-moteurs secondaires. La région peri-aqueducale et les tubercules quadrijumeaux dont l'atteinte est souvent suspectée en cas de signe d'Argyll-Robertson, furent l'objet d'étude systématique qui ne révéla aucune lésion à leur niveau.

La malade, dont le cas est rapporté par le Professeur GARCIN, ayant présenté un oedème papillaire au cours de l'évolution, les auteurs rappellent qu'exceptionnellement, ce fait a pu être rapporté par DIDDLE et STEPHENS et par REISNER.

Nous avons tenu à reproduire presque intégralement ce compte-rendu d'examen, tant sa valeur est grande pour expliquer l'apparition d'un signe d'Argyll-Robertson dans la maladie de DEJERINE-SOTTAS.

La mise en évidence d'une dégénérescence à travers la sclérotique jusqu'aux processus ciliaires, des nerfs ciliaires et l'atteinte certaine des nerfs ciliaires courts dont témoigne l'atteinte rétrograde des ganglions ciliaires en donne une explication valable.

Ces constatations paraissent également expliquer, pour les auteurs, la variété comme l'inconstance des signes pupillaires dans l'affection, tout dépendant en définitive de la participation ou non des nerfs ciliaires courts au processus de névrite hypertrophique.

De plus, et sur un plan plus général, qui nous entraînerait hors de notre sujet, cette observation, mise en regard de l'intégrité vérifiée de la calotte pédonculaire, paraît peser très lourd dans la discussion toujours ouverte sur le siège périphérique ou central des lésions responsables du signe d'Argyll-Robertson en général.

DES SYMPTOMES CEREBELLEUX accompagnant l'amyotrophie ont été exceptionnellement décrits.

C'est en 1906 que P. MARIE, au cours d'une présentation de malade à laquelle assistait DEJERINE, présente deux frères, aîné et cadet, d'une famille de sept enfants, tous atteints de la même maladie.

Par certains points, ils s'identifient à des maladies de DEJERINE-SOTTAS :

- marche difficile avec cannes due à un certain degré d'atrophie des muscles des pieds et des jambes, à un pied varus équin bilatéral, et à des durillons de la plante et du bord des pieds ;
- réflexes rotuliens, achilléens et plantaires abolis,
- diminution de la sensibilité cutanée,

- cypho-scoliose importante ,
- légère augmentation de volume des gros troncs nerveux dont il est difficile de se faire une idée nette, mais nette saillie de quelques nerfs cutanés, sous la peau.

Mais, par d'autres points, ces malades s'écartent formellement du DEJERINE-SOTTAS :

- pas d'amyotrophie musculaire généralisée, les membres supérieurs étant à peine touchés,
- aucun signe de la série tabétique,
- pas d'Argyll, mais simple diminution de l'intensité de la réaction à la lumière,
- pas d'incontinence d'urine,
- pas d'impuissance.

Le fait caractéristique est l'existence d'un tremblement intentionnel et de troubles de la parole qui est scandée, signes très analogues à ceux que l'on trouve dans la sclérose en plaques.

DEJERINE invité à donner son avis, ne put expliquer l'existence de ces troubles cérébelleux. Le reste du tableau clinique lui paraissant suffisant pour faire de ces deux cas des névrites hypertrophiques.

En 1910, BOVERI , reprenant ces deux cas, les nommait névrite hypertrophique familiale "type Pierre MARIE" qui devint postérieurement à cette date, et sous la plume de différents auteurs, le type "P. MARIE-BOVERI",

L'intérêt de ces deux observations réside donc dans la rareté du fait et dans l'individualisation d'une forme clinique très spéciale. Mais il faut reconnaître, comme le disaient THOMAS et CHAUSSEBLANCHE, qu'aucune donnée d'autopsie n'a pu expliquer cette curieuse association.

LES TROUBLES NEURO-VEGETATIFS :

Ils se rencontrent parfois au début de l'affection. Ils manquent rarement à la période d'état. Nous en citons ici quelques-uns parmi ceux que l'on observe le plus fréquemment :

- les crises de dyspnée asthmatiforme et sur ce point nous avons vu que l'on retrouvait chez nos deux malades des équivalents dyspnéïques, véritables crises d'étouffement, déclenchées surtout par les aliments froids ;
- exophtalmie, oedèmes localisés, cyanose, hypersudation peuvent être observés de même que des crises gastriques tabétiiformes ;
- enfin, des troubles vésicaux , à type d'atonie vésicale et des troubles gastro-intestinaux parfois importants, sont parmi les plus constants.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Les différents examens complémentaires qu'il est habituel de pratiquer dans les affections neurologiques ont généralement donné des résultats concordants :

- l'électroencéphalogramme est normal,
- les différents tests biologiques ayant pour but le diagnostic de la syphilis (B.W., Kline, Test de Nelson) se sont, à quelques exceptions près, montrés négatifs. Les rares tests positifs témoignant d'une coexistence des deux affections,
- l'examen du L.C.R. montre généralement des composantes normales. On a, cependant , exceptionnellement des altérations du L.C.R. Ainsi, l'observation publiée en 1956 par THEVENARD et VAN BOGAERT montrait, chez un sujet présentant une névrite hypertrophique familiale ayant débuté à l'âge de 14 ans, une dissociation albumino-cytologique :

. albumine : 1,08 g.°/.,
. lymphocytes : 4.

De tels cas sont rares et aucune explication n'en a été donnée.

- Du point de vue radiographie, nous signalerons, à cause de l'analogie qu'elle présente avec notre première observation, l'association d'un spina-bifida sacré à une névrite hypertrophique, publiée en 1927 par GUILLAIN-MATHIEU et GARCIN. Les auteurs conclurent à la coexistence et non à la dépendance des deux affections ;
- L'électrodiagnostic est un des examens de base servant au diagnostic de l'affection. Il affirme le diagnostic de polynévrite en montrant une réaction de dégénérescence totale ou partielle, ou à un degré moindre une simple diminution de l'excitabilité galvanique.

Généralement, à la période d'état de la maladie, la réaction de dégénérescence est complète et comporte :

- 1.- Une inexcitabilité faradique et galvanique des nerfs,
- 2.- Au niveau des muscles , une inexcitabilité au faradique avec, au galvanique, conservation de l'excitabilité et inversion de la formule polaire : la formule normale $NF > PF$ (pôle négatif N excitant plus que le pôle positif P à la fermeture F du circuit) est remplacée par $NF =$ ou $< PF$.
- 3.- La lenteur de la secousse musculaire qui, parfois, est l'unique symptôme des réactions de dégénérescence.

La mesure des chronaxies, qui à la notion d'intensité de courant nécessaire pour provoquer la contraction substitue celle de la durée de l'excitation mesurée en millièmes de secondes, nous donne des renseignements encore plus précis que l'électrodiagnostic sur le degré d'atteinte.

Electro-diagnostic et mesure de chronaxie, pour si utiles qu'ils soient, ne font qu'un diagnostic de syndrome polynévritique, l'étiologie de ce syndrome restant à démontrer par le contexte clinique d'une part, et par la biopsie d'autre part.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

S'il s'agit d'une affection ayant débuté dans l'enfance et ayant un caractère familial, le diagnostic peut se poser avec une amyotrophie de CHARCOT-MARIE, mais l'hypertrophie nerveuse y manque dans la règle, ou avec une maladie de FRIEDREICH, mais ici, les atrophies ne sont pas aussi répandues, les nerfs ne sont pas augmentés de volume, et à une phase un peu avancée, le signe de Babinsky existe. Nous n'insistons pas ici sur ce diagnostic, le problème étant repris dans un prochain chapitre.

S'il s'agit d'un adulte, il faudra éliminer la sclérose latérale amyotrophique : l'évolution y est plus rapide, on notera une atteinte bulbaire et la discrétion des troubles sensitifs.

Dans la syringomyélie, les troubles sensitifs sont typiques.

Plus difficile peut être le diagnostic avec le tabès. Les formes de tabès avec amyotrophie, quoique rares, existent, mais il n'y a pas ici d'hypertrophie des troncs nerveux. Il existe cependant une forme de névrite sclérogommeuse qui peut prêter à confusion.

La sclérose en plaque sera reconnue à cause des troubles pyramidaux.

Les polynévrites toxiques ou infectieuses évoluent plus rapidement.

Les polynévrites lénreuses, dont le diagnostic ne se pose en règle pas sous nos climats, comportent, engénéral, des lésions cutanées. L'hypertrophie nerveuse y est moliniforme et irrégulière. La biopsie décèle du bacille de Hansen sur les nerfs contaminés.

La neuro-fibromatose localisée, sans tumeurs cutanées, sans noevi et sans mélanodermie peut être le diagnostic le plus difficile. Cependant, nombre des caractères de la névrite hypertrophique y font défaut.

Quant aux myopathies distales, elles seront reconnues sur leur évolution différente.

Quoiqu'il en soit, la biopsie faite dans tous les cas douteux, jointe au contexte clinique, sera l'élément le plus sûr du diagnostic positif de la névrite hypertrophique.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A l'autopsie des sujets atteints de maladie de DEJERINE et SOTTAS, on note une hypertrophie pouvant atteindre tous les nerfs périphériques, moteurs et sensitifs, superficiels et profonds, les nerfs spinaux craniens, sauf les deux premières paires, la queue de cheval, les chaînes sympathiques et les racines antérieures et postérieures. Il existe également une atteinte des cordons postérieurs de la moëlle qui peut être considérée comme la conséquence des lésions des racines postérieures.

Histologiquement, DEJERINE et SOTTAS avaient fait des lésions du tissu conjonctif le caractère principal, ce qui justifiait le terme "d'interstitielle" dans l'appellation de la maladie : "Chaque tube des nerfs mixtes, disaient-ils, est enserré "d'une gaine conjonctive qui tend à étouffer les éléments propres "de ce tube. La gaine de myéline disparaît d'abord, puis beaucoup "plus tard, le cylindraxe. Les altérations sont maximum à l'extré- "mité périphérique des nerfs des membres et remontent en diminuant "d'intensité vers l'origine des troncs nerveux, franchit le ganglion, "et intéressent les racines antérieures et postérieures."

C'est à P. MARIE et BERTRAND que revient le mérite d'avoir précisé les lésions histologiques de l'affection, en 1918, travail repris d'une manière encore plus complète en 1921 par SOUQUES et BERTRAND.

P. MARIE et BERTRAND, grâce à l'emploi de procédés modernes de coloration neurofibrillaires découverts par BIELCHOWSKY et par RAMON Y CAJAL, purent préciser, à l'occasion de deux observations, les lésions fines des cylindraxes et de l'appareil de SCHwann.

Ils insistèrent surtout sur le contraste existant entre l'intégrité et même la multiplication des cylindraxes, des neuro - fibrilles d'une part, et l'état de dégénération intense des gaines de myéline d'autre part, constatations que n'avaient pas permis de faire les anciennes méthodes au carmin aluné et à l'hématoxyline.

Pour I. BERTRAND, l'épithète "interstitielle" est insuffisante et parfois inexacte et il préfère le terme de névrite hypertrophique familiale. Car, sans doute, l'hypertrophie des troncs nerveux porte à la fois sur le tissu interstitiel et sur l'élément nerveux, mais la lésion principale, celle que l'on retrouve dans tous les troncs examinés, c'est la lésion de la gaine de Schwann, lésion qu'il considère comme pathognomonique de l'affection.

NERFS PÉRIPHÉRIQUES

Nous avons déjà cité plusieurs fois l'hypertrophie atteignant tous les nerfs, même les minuscules rameaux musculaires. On s'aperçoit à la dissection de ces nerfs que cette hypertrophie ne porte pas sur leur gaine conjonctive, sur le périnèvre, mais que c'est le tissu du nerf lui-même qui est hypertrophié, ce tissu a un aspect très caractéristique de masse molle, gélatineuse, translucide, absolument unique.

Histologiquement, il existe une hypertrophie discrète mais très précoce, de la gaine conjonctive de KEY et RETZIUS, renforcement conjonctif externe de la gaine de Schwann. L'atteinte de l'appareil de Schwann est très précoce, et le développement tel que son interprétation et sa délimitation deviennent parfois difficiles.

L'épaisseur de la gaine de Schwann peut passer de 0,25 à 8, 10 et même 20 μ ; c'est-à-dire centupler, ce qui explique l'hypertrophie.

Les noyaux sont extrêmement multipliés. Le protoplasme s'épaissit. Des vacuoles y apparaissent.

La phase ultime de l'hypertrophie de la gaine de Schwann donne lieu à un aspect histologique fort complexe : vastes plaques multinucléées ayant tendance à se disposer en bulbe d'oignon et renfermant :

- des gaines de myéline plus ou moins dégénérées,
- des noyaux de Schwann souvent étirés et présentant quelques mitoses directes,

- de nombreux cylindraxes de volume extrêmement variable, vestiges des tubes nerveux primitifs ;
- de nombreux faisceaux collagènes périphériques appartenant à la gaine de Key et Retzius.

Il s'est donc produit ici un phénomène remarquable : celui de la confluence des appareils de Schwann.

Certains auteurs croient que le processus est néoplasique.

Il existe cependant des cas où la prolifération interstitielle domine la prolifération schwannique. La gaine de Schwann diffère alors à peine de la normale. Seul le conjonctif est hypertrophié autour de la fibre, alors qu'un peu plus loin, le mésenchyme est à peine décelable, et qu'on ne trouve entre les fibres restantes que des éléments vacuolés à nombreux noyaux qu'on considère comme des cellules schwanniques hypertrophiées.

Les gaines de myéline subissent des modifications presque parallèles mais leur dégénération est postérieure en date.

Les cylindraxes sont toujours nombreux. On assiste à un retour à l'état embryonnaire représenté par des cylindraxes sans myéline, à nu dans des plaques de Schwann multinuclées.

Le tissu conjonctif est atteint plus tardivement et c'est l'endonèvre qui est le plus sérieusement touché.

LES GANGLIONS SPINAUX

Ils peuvent présenter une hypertrophie et des lésions cellulaires.

DANS LA MOELLE

Les cordons postérieurs de Goll et Burdach présentent souvent un début de dégénérescence secondaire, surtout dans la moëlle lombo-sacrée, mais elle peut se poursuivre jusque dans la moëlle cervicale. Il peut aussi exister des lésions des cellules motrices qui sont très diminuées en nombre.

AU NIVEAU DES MUSCLES

On met en évidence une atrophie musculaire simple avec plaques de dégénérescence graisseuse disposées en îlots et parvenant progressivement à une confluence plus ou moins complète. Il existe des lésions du tissu interstitiel conjonctivo-vasculaire ; les vaisseaux, surtout les artérioles, présentent des phénomènes d'artérite très nets, sans que ceux-ci parviennent à la thrombose oblitérante complète.

EN RESUME :

La maladie de DEJERINE et SOTTAS se présente, suivant une définition de SOUQUES et BERTRAND, comme une "Schwannite primitive, suivie d'une dégénérescence secondaire" de la gaine de myéline, et du cylindraxe, avec atteinte "secondaire de la moëlle".

A la description remarquable des lésions telle qu'elle a été classiquement faite, il y a peu à ajouter. Peut-être pourrait-on, cependant, remarquer l'intérêt qu'il y aurait à suivre dans le temps, à l'aide de biopsies répétées, l'évolution de ces formes s'étalant, comme nous l'avons vu, sur des dizaines d'années. On conçoit la difficulté de ces contrôles tenant à la rareté même de l'affection et au fait que jusqu'alors la plupart de ces contrôles étaient anatomiques.

RAPPORTS

AVEC D'AUTRES

MALADIES FAMILIALES

Nous nous proposons ici de situer la névrite interstitielle de DEJERINE et SOTTAS dans le cadre des maladies dégénératives familiales.

Le problème fut posé pour la première fois en 1895, par MARINESCO qui la rapprochant de l'amyotrophie de CHARCOT et MARIE, proposa de réunir les deux affections en une même entité.

RAYMOND, en 1903, reprit cette même thèse à propos d'une observation familiale concernant deux soeurs. L'aînée présentait une névrite de DEJERINE-SOTTAS typique, alors que le tableau clinique de la plus jeune se rapprochait de l'amyotrophie de CHARCOT et MARIE, en particulier par l'absence d'hypertrophie des troncs nerveux.

BERNHARDT et HOFFMANN défendirent par la suite la même théorie uniciste.

AUSTRIGESILO, et son école, se sont appliqués à montrer l'analogie entre ces deux maladies et la maladie de FRIEDREICH.

STRUMPELL faisait de la névrite de DEJERINE-SOTTAS un intermédiaire entre l'amyotrophie de CHARCOT et MARIE et la maladie de FRIEDREICH.

BIEMOND, VAN LEEUWEN, VAN BOGAERT se sont également efforcés de rapprocher ces différentes maladies familiales.

Les idées unicistes de MARINESCO, puis de RAYMOND, firent violemment protester P. MARIE et surtout DEJERINE, ce dernier proclamant qu'il n'y a aucun rapport entre les deux affections et mettant en garde les auteurs qui, comme TOGNOLI, en 1898, et BEDESCHI, en 1906, commençaient à les "mélanger". Il réfutait en particulier les arguments de MARINESCO qui prétendait que l'hypertrophie des nerfs était due à la longue évolution de la maladie, en opposant l'observation d'un sujet de 20 ans examiné en 1896 et chez qui l'on trouvait déjà une hypertrophie.

Enfin, DEJERINE déclarait n'avoir jamais trouvé une hypertrophie à l'autopsie de types CHARCOT-MARIE.

Le problème commence à se compliquer quand, en 1906, P. MARIE présente deux cas d'amyotrophie avec épaississement des troncs nerveux, DEJERINE, convié à donner son avis, en fait des névrites interstitielles hypertrophiques, palgré plusieurs divergences cliniques importantes, en particulier l'absence de signes de la série tabétique.

BOVENI, en 1910, reprend ces deux cas, et les nomme névrite interstitielle "Type M. MARIE", ce qui contente DEJERINE et P. MARIE, mais montre bien que la distinction entre les deux affections n'est peut-être pas aussi nette qu'ils le proclamaient. Cependant, à leur instigation, toute une école se refuse à faire le rapprochement. PITON le dit très nettement dans sa thèse, la névrite interstitielle se présente comme l'amyotrophie de CHARCOT et MARIE, sous l'aspect d'une polynévrite lentement progressive mais l'association d'une hypertrophie des nerfs et de signes de la série tabétique lui confèrent un cadre nosologique spécial.

Il existe cependant toute une série de faits troublants sur lesquels les différentes écoles se sont basées pour établir une théorie uniciste :

- soit possibilité d'hypertrophie légère d'un ou plusieurs troncs nerveux périphériques dans des amyotrophies type CHARCOT-MARIE, affection dans laquelle on a, par ailleurs, décrit des troubles de la sensibilité profonde, et des altérations pupillaires ;
- soit, comme l'ont décrit HOFFMANN et SLANCK, aspect de CHARCOT-MARIE au début, évoluant secondairement vers une hypertrophie des nerfs ;
- soit, alternance des signes cliniques d'un sujet à l'autre dans une même famille. Cette coexistence des deux maladies a été décrite dans plusieurs observations, en particulier par RAYMOND, BIEMOND, TKATSCHEW, BOETERS. C'est là l'argument le plus sérieux en faveur de la parenté.

BIEMOND propose une explication très séduisante :

- la maladie serait liée à deux facteurs héréditaires dont l'un dominant et l'autre récessif, liés incomplètement. Suivant la présence de l'un ou de l'autre, ou des deux facteurs à la fois, on observe une amyotrophie de CHARCOT-MARIE (transmission dominante), une maladie de FRIEDREICH (transmission récessive) ou une névrite de DEJERINE-SOTTAS. Les diverses combinaisons pourraient être orientées par des influences venant du milieu extérieur,

Cette hypothèse a été combattue par DAVIDENKOW pour qui le CHARCOT-MARIE est monofactoriel. Les observations sont malheureusement trop peu nombreuses et les fratries trop peu étendues pour aboutir à une conclusion.

En 1943, VAN LEEUWEN réunit l'amyotrophie CHARCOT-MARIE et la névrite interstitielle. Pour lui, la composante neurale apparaît comme génotypique, les deux affections comme deux expressions phénotypiques possibles.

Le mérite de ces deux auteurs, à nos yeux, est de chercher une explication génétique du problème. Si une solution doit être trouvée, c'est certainement de ce côté qu'il faut la rechercher, les longues discussions sur des points cliniques ou anatomiques ne pouvant que demeurer stériles chacun restant sur sa position.

En 1912, E. LONG, à propos de cinq observations, dont deux personnelles, dans lesquelles le diagnostic de CHARCOT-MARIE fut contredit par l'autopsie, individualise une nouvelle maladie sous le nom "d'atrophie musculaire névritique" ; il existait une atrophie musculaire distale mais limitée, pouvant atteindre les ceintures et la face, une abolition des réflexes, et une diminution de l'excitabilité électrique. L'autopsie montra une hypertrophie des gaines de Schwann et une intégrité de la moëlle.

Pour LONG, cette maladie peu connue, découverte d'autopsie, ferait l'intermédiaire entre les myopathies et la névrite interstitielle.

Rappelons ici la distinction de ROUSSY et CORNIL en 1913, qui s'appuyant sur les deux cas de LONG et sur un cas

personnel individualisèrent la "névrite hypertrophique progressive non familiale de l'adulte" , différente du type DEJERINE-SOTTAS, et du type P. MARIE-BOVERI, dont on est en droit de se demander s'il s'agit d'une forme clinique ou d'une autre affection.

Les formes intermédiaires à la maladie de FRIEDREICH et aux myopathies d'une part (R. BING-A. WERTHEMAN), à la maladie de FRIEDREICH et à l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE d'autre part (BIEMOND-VAN BOGAERT) ayant été décrites, on voit que la névrite interstitielle peut s'inscrire dans le cadre très vaste des maladies familiales dégénératives qui semblent présenter entre elles des liens très étroits.

Il convient d'ajouter à cette brève revue la dystasie aréflexique héréditaire de ROUSSY-LEVY qui, pour VAN BOGAERT et pour MOLLARET, serait une forme fruste de FRIEDREICH ou de CHARCOT-MARIE.

Enfin, la névrite interstitielle avait été rapprochée par HOFFMANN puis par BIELCHOWSKI de la neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN, à la suite de la publication du cas de ROUSSY-CORNIL avec épaissement "en chapelet" rappelant des névromes enfilés. Il nous semble que la parenté avec cette maladie si caractéristique, en particulier par son tropisme cutané, est ici moins évidente.

EN RESUME :

Pour de nombreux auteurs, s'appuyant sur des arguments très valables, la névrite interstitielle, la maladie de FRIEDREICH et l'amyotrophie de CHARCOT-MARIE, seraient des aspects différents de la même tare causale.

Si certaines théories séduisantes ont pu être proposées, aucune preuve n'a pu être apportée qui puisse s'opposer formellement à l'idée d'entité spéciale émise par DEJERINE.

ETUDE GENETIQUE

Elle comprend deux parties distinctes :

- En premier lieu : l'étude de l'arbre généalogique de nos deux observations, qui met bien en valeur les caractères de transmission de la maladie.
- En second lieu , l'étude du caryotype qui a pu être effectué sur un de nos cas.

On sait que la névrite interstitielle de DEJERINE et SOTTAS est transmise sur le mode dominant, sans prédilection de sexe.

Un mode de transmission récessif a cependant été signalé exceptionnellement.

L'arbre généalogique que nous présentons ici, vérifie bien le caractère dominant de la transmission puisqu'exactement 50 % des descendants des parents sont atteints dans la génération que nous avons étudiée.

Les frères et soeurs indemnes ont actuellement 47, 49 et 50 ans, et l'on peut, étant donné le début tardif de la maladie dans cette famille, les considérer comme définitivement exempts de la tare.

L'aînée de la génération suivante est la fille de Madame LEG..., elle a actuellement 26 ans. A notre connaissance, aucun sujet de cette génération n'est actuellement atteint. Mais nous n'avons pu malheureusement examiner aucun des descendants directs ou des germains , ce qui diminue un peu l'intérêt de ce schéma.

Un point important y est cependant bien mis en valeur : c'est l'association très curieuse chez les ascendants de diabète et de névrite interstitielle. Effectivement, des quatre sujets composant cette génération, seule la mère de nos deux malades

présenta une névrite interstitielle indiscutable, qui la rendit grabataire. Elle vivait encore en 1951 et fut examinée par les Professeurs ALLAJOUANINE et CASTAIGNE à l'occasion de la consultation que nous avons déjà relatée.

Un oncle ne présenta aucune maladie dégénérative.

Les deux autres oncles furent atteints de diabète vers l'âge de 45 ans.

Cette association nous paraît importante à retenir dans la mesure précisément où le rôle d'anomalies génétiques a été invoqué dans la genèse de nombre d'altérations métaboliques. A notre connaissance, aucune observation familiale, dans la littérature que nous avons consultée, ne fait état d'une telle association. Cette carence doit tenir compte qu'il ne semble pas que l'attention des cliniciens ou chercheurs ait été attirée sur d'éventuelles perturbations métaboliques, en particulier des hydrates de carbone, chez de tels sujets.

Nous n'avons pas retrouvé de diabètes patents chez les descendants quoique, nous le verrons plus loin, l'étude du métabolisme glucidique de nos deux sujets ait montré quelques anomalies. Il est évident cependant qu'une étude poussée de ce métabolisme, en particulier par la pratique systématique d'hyperglycémies provoquées, serait fort intéressante. Sa réalisation pratique en a été malheureusement impossible.

A la suite des réflexions que suscite l'étude de la génétique de cette affection, notre Maître, le Docteur PESTEL, a pensé que l'examen des chromosomes révélerait peut-être des anomalies intéressantes.

Nous avons pu obtenir qu'au moins l'un de nos malades, en l'occurrence Madame LEG..., se prête à cet examen.

Ce caryotype fut effectué par le Docteur LEJEUNE, que nous tenons à remercier ici, suivant une technique qu'il a mise au point avec le Professeur R. TURPIN, et le Docteur M. GAUTHIER, et que nous résumons ici en quelques lignes :

L'examen est pratiqué sur un fragment de tissu conjonctif non adipeux, généralement prélevé au niveau du fascia lata ; prélèvement aseptique, suivi de culture sur lamelle microscopique. Après suppression de l'explant , on obtient une couche monocellulaire sur lamelle. Un éclatement in situ des cellules par choc hypotonique, suivi de fixation et de séchage à l'air libre, permet une excellente dispersion des chromosomes. La coloration est du type FEULGEN, modifiée. Les préparations sont photographiées sur film, et secondairement, le cliché est agrandi pour obtenir un grandissement final de x3000 , sur l'épreuve. Les comptages sur épreuves sont ensuite vérifiés par observation visuelle en cas de difficultés d'interprétation. Toutes les préparations utilisées ont moins d'un mois de culture. Les examens pratiqués sur plusieurs lignées cellulaires parallèles pour chaque individu donnent des résultats entièrement cohérents.

RESULTATS :

Selon les termes du Docteur LEJEUNE , "l'examen des "chromosomes de Madame LEG... s'est révélé fort délicat car elle "semble posséder un excès très discret sur le numéro 21 ou 22. "Cette observation, poursuit-il, est à la limite du pouvoir "résolvant de notre technique, et sur cette seule observation, "je n'oserais rien en affirmer. Pour pouvoir trancher la question, "il serait indispensable d'étudier l'un des germains de Madame "LEG..., atteint lui aussi de la même affection".

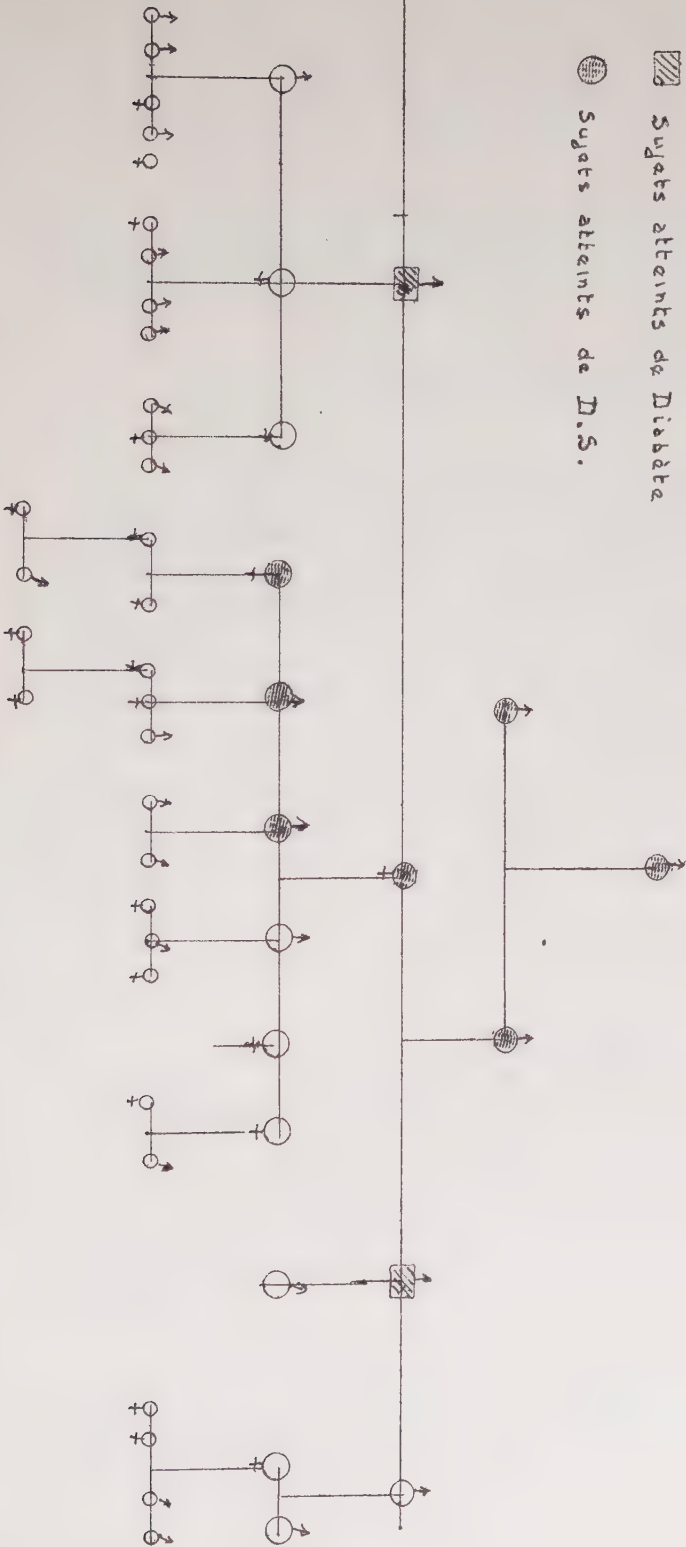
La discrétion des altérations, le peu d'expérience que l'on a des examens de ce type, dans les maladies dégénératives, nous font comprendre les hésitations du Docteur LEJEUNE. L'anomalie est cependant assez intéressante pour qu'il nous demande de répéter ce caryotype sur un autre membre de la famille, Monsieur FAU....., par exemple. Il ne nous a encore pas été possible de satisfaire à ce désir.

On ne peut évidemment conclure positivement après ce seul examen, les réticences exposées ci-dessus le montrent suffisamment. Nous avons simplement voulu ouvrir une porte sur l'avenir en posant ce jalon,

Des observations récentes ont montré l'importance des altérations du matériel chromosomique dans certains troubles métaboliques transmis héréditairement. Le problème reste encore à résoudre. Il ne pourra l'être qu'en répétant les examens de ce type dans toutes les maladies familiales dégénératives . Nous pensons que de la réunion des résultats de ces études, si du moins l'origine de ces affections est chromosomique, ce dont nous sommes persuadés, devrait sortir quelque clarté sur la génèse, la transmission et partant, la prévention éventuelle de cette redoutable affection.

Sujets atteints de Diabète

Sujets atteints de D.S.



ETUDE METABOLIQUE

Le processus dégénératif est sous la dépendance d'un facteur héréditaire dont on ignore le mode d'action. Il est possible qu'il agisse comme un inhibiteur de l'absorption ou du métabolisme de certaines substances indispensables.

Nous avons pensé qu'il serait intéressant d'étudier chez nos sujets diverses voies métaboliques.

Disons tout de suite, afin d'éviter les répétitions, que Madame LEG... a été hospitalisée une première fois en Octobre 1961. Elle présentait à cette époque un état de dénutrition important qui fut corrigé et qui n'existait plus lors d'une deuxième hospitalisation très courte du 19 au 23 février 1962. C'est au cours de cette deuxième hospitalisation que nous avons pu obtenir de Monsieur FAU... qu'il accompagne sa soeur, et que nous avons ainsi pu pratiquer sur lui les mêmes examens.

Ajoutons que durant les trois mois séparant ces deux hospitalisations, Madame LEG... était à un régime riche en protides, complété par une ingestion journalière de deux grammes de DL tryptophane, régime qui, tout au moins dans les premiers temps, avait semblé améliorer l'état général de notre malade.

Monsieur FAU... était à un régime normal, non contrôlé.

La plupart des investigations ont été pratiquées dans le service de diététique du Docteur TREMOLLIÈRES où nos deux malades étaient hospitalisés.

Le Docteur TREMOLLIÈRES a bien voulu superviser personnellement la réalisation de cette étude. Qu'il soit assuré de notre gratitude pour les nombreux conseils qu'il nous a distribués toujours avec patience et indulgence.

Nous remercions ses dévoués collaborateurs qui ont permis la réalisation pratique de cette étude, et tout particulièrement Monsieur SAUTIER, Madame FAUDEMAY, Mademoiselle FLAMENT, ainsi que le Docteur MARTINEAUD et Mademoiselle PEYROLLES.

Romercions également Madame HARDING-CAUDIN, du laboratoire du Professeur JACQUOT qui a bien voulu s'intéresser tout particulièrement à nos malades et effectuer les chromatographies des dérivés du tryptophane.

EFFET D'UNE SURCHARGE DE TRYPTOPHANE
SUR L'EXCRÉTION DES FORMES DÉRIVÉES

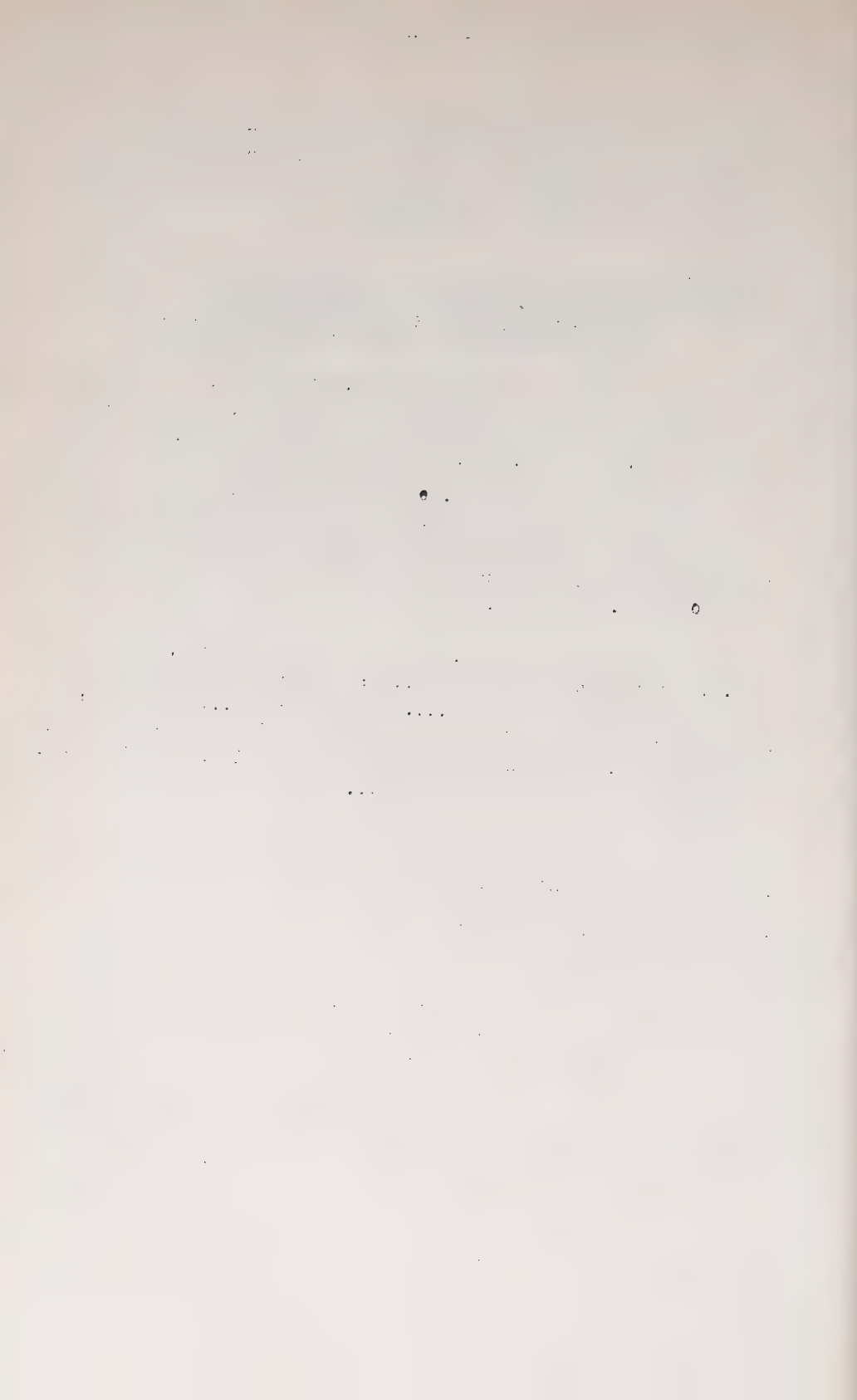
Nos deux sujets présentant, d'une part, deux cas de diabète dans leur ascendance et, d'autre part, leurs courbes d'hyperglycémie provoquée montrant quelques anomalies, il était intéressant d'étudier s'il n'existait pas chez eux une anomalie du métabolisme du tryptophane. On sait, en effet, que les carences en pyridoxine et en riboflavine, réduisant la formation d'acide nicotinique et accroissant celle des dérivés xanthuréniques, sont susceptibles de produire un diabète sur certaines souches de rats (KÔTAKE Y. et MORI T.)

Nous avons donné, dans une première étude, 2 grammes de D.L. tryptophane à Madame LEG... ; dans une deuxième étude, nous avons donné à Madame LEG..., à Monsieur FAU..., ainsi qu'à un témoin recevant la même alimentation contrôlée en tryptophane, un gramme de L. tryptophane par 25 kilogs de poids, ce qui correspondait à 2 grammes pour Madame LEG...

Nous avons dosé dans les urines :

- l'acide 5 hydroxy-indol-acétique (5 OH I A A),
- les acides aminés totaux ;
- chromatographié les acides aminés sur papier ;
- recherché les dérivés xanthuréniques, l'acide phényl-pyruvique et effectué une réaction aux sels ferriques en milieu chlorhydrique pour rechercher certains dérivés xanthuréniques.

Madame HARDING-CAUDIN a bien voulu nous chromatographier les extraits urinaires selon la méthode de DALGIESH pour rechercher les dérivés du groupe de la cynurénine.



Le tableau ci-dessous résume les résultats :

	Madame LEG...		Madame LEG...		Monsieur FAU...		TEMOIN	
	avant tryptophane	après tryptophane	avant tryptophane	après tryptophane	avant tryptophane	après tryptophane	avant tryptophane	après tryptophane
50 H Indol acétique /24 h.	3000	2250	960	1530	2100	1220		
Acides aminés totaux mg/24 h.	122	40	147	271	292	229	228	249
Chromato des acides aminés	N	N + trypto	N + trypto	N + trypto	N	N + trypto	N	N + trypto
Acide xanthurénique	0	0	0	0	0	0	0	0
Acide phényl pyruvique	0	0	0	0	0	0	0	0
Réaction sels ferriques en milieu H Cl	++	++	++	++	0	0	0	0

On observe que :

1.- Une surcharge de tryptophane ne fait apparaître ni acide xanthurénique, ni acide phényl-pyruvique.

2.- L'excrétion de l'acide 5 OH I A A est peu modifiée.

Tout au plus observe-t-on, chez Madame LEG... lors de la première surcharge, et chez Monsieur FAU... une baisse légère de ce dérivé.

Au contraire, lors de la deuxième expérience, chez Madame LEG... qui, nous l'avons vu, se situait après un régime prolongé riche en D L tryptophane, on notait une augmentation de l'excrétion de l'acide 5 OH I A A, après surcharge.

3.- Le dosage des acides aminés totaux a montré lors de la première surcharge une importante diminution de l'excrétion urinaire, ce qui nous a fait penser à une carence protidique. Cette diminution de l'excrétion des acides aminés peut être rapprochée de celle du 5 OH I A A et a été à l'origine du régime hyperprotidique enrichi en tryptophane.

Le même fait, quoique plus discret, est observé chez Monsieur FAU... Il n'a pas été retrouvé chez Madame LEG... lors de la deuxième épreuve, ni chez le témoin.

4.- La chromatographie des acides aminés ne montre d'élimination de tryptophane qu'après surcharge du chez Madame LEG..., après régime prolongé au tryptophane.

5.- Un fait particulier observé seulement chez Madame LEG... est la coloration rouge de l'urine en présence d'H Cl. Nous avons vérifié qu'il ne s'agissait pas de porphyrine.

6.- Le fait le plus important est la présence après chromatographie selon la méthode de DALGIESH, d'une tache de Rf 0,54 (en solvant butanol-acétique), de fluorescence verte aux U.V. et donnant une coloration bleu violet au réactif d'Ehrlich. Cette tache existe déjà avant toute surcharge en tryptophane. Il a été impossible de la caractériser davantage. Elle a été retrouvée lors de 5 examens dans les urines de Madame LEG...

Elle n'a pas été mise en évidence chez Monsieur FAU... ni chez 4 témoins dont deux étaient indemnes de toute affection, le troisième présentait un diabète jeune traité par insuline, le dernier étant un diabète dégénératif.

EN RESUME:

La surcharge en tryptophane a produit des modifications très discrètes dans l'excrétion des dérivés hydroxylés et des acides aminés totaux, avec les méthodes utilisées, un trouble du métabolisme du tryptophane.

Plus intéressante est l'existence de cette tache dont l'origine nous est, jusqu'ici, inconnue.

BILAN AZOTÉ

Nous avons pratiqué, chez nos malades, un bilan de l'azote et dosé l'excrétion urinaire du sodium, du potassium et de l'azote aminé.

(Voir les résultats dans les tableaux 1, 2 et 3).

CHEZ MADAME LEG...

Lors de la première surcharge, c'est-à-dire avant traitement, on observe une réduction de l'excrétion azotée et de celle du potassium comme si Madame LEG... en était carencée. On observe en même temps une diminution de l'excrétion de l'azote aminé.

CHEZ MONSIEUR FAU...

Lors de sa première surcharge, on observe une très légère diminution de l'azote aminé, sans que l'azote total et le potassium varient nettement.

CHEZ LE TEMOIN et CHEZ MADAME LEG...

Lors de la deuxième surcharge, on observe une augmentation de l'excrétion azotée totale de l'ordre de 2 grammes accompagnée d'une élévation de l'excrétion du potassium de l'ordre de 10 mEq ; soit un rapport $\frac{\text{azote}}{\text{potassium}}$ proche de celui du protoplasme moyen.

Ainsi, dans ces deux cas, la surcharge de tryptophane a créé un déséquilibre engendrant un bref catabolisme azoté comme cela est normal. On observe parallèlement dans les deux cas une légère augmentation de l'excrétion de l'azote aminé.

EN CONCLUSION :

Chez nos deux sujets préalablement à un traitement par tryptophane, il semble exister une carence en tryptophane se manifestant par une brève réduction de l'excrétion d'azote et de potassium.

Par contre, chez le témoin et l'un des sujets, après traitement prolongé par tryptophane, la surcharge produit le déséquilibre classique et se marque par une élévation proportionnelle d'azote et de potassium.

TABLEAU N° I

<u>Madame LEC...</u>	Surcharge ↓ 2 gr. D L Trypto						
	21	24	25	26	27	28	29
Oct. 1961 dates :	<u>21</u>	<u>24</u>	<u>25</u>	<u>26</u>	<u>27</u>	<u>28</u>	<u>29</u>
Protéines ingérées gr/24 h.	81	68	106	97	87	104	72
Volume urinaire cc/24 h.	1050	1025	1300	1280	975	1250	950
N gr/24 h.	11,7	11,4	10,5	10,8	7,6	9,5	9,2
Na mEq/24 h.	56,2	68,2	74,7	99,8	60,4	45	30,4
K MEq/24 h.	30,2	42,5	36,7	38,9	23,1	26,8	25,4
N aminé mg/24 h.		122	40	49,2	87,2	120,8	90

TABLEAU N° 2

Madame LEG...	Surcharge					
	↓ 2 gr. D L trypto					
Février 1962 Dates	17	18	19	20	21	22
Protéines ingérées	74	74	74	74	74	74
Volume urinaire cc/24 h.	900	950	970	1430	880	970
N total gr/24 h.	5,82	5,23	7,12	10,9	6,87	8,8
Na mEq/24 h.	26,1	47	78,7	111,6	35,2	58,2
K mEq/24 h.	51,7	30,8	30,1	40,3	31,1	43,2
N aminé mg/24 h.	190	211	147	271	170	212

TABLEAU N° 3

Monsieur FAU...	Surcharge						TEMOIN	
Février 1962	3 g. D L Trypto							
Dates	<u>17</u>	<u>18</u>	<u>19</u>	<u>20</u>	<u>21</u>	<u>22</u>	<u>19</u>	<u>20</u>
Protéines ingérées g/24 h.	82	82	82	82	82	82	82	82
Volume urinaire cc/24 h.	550	900	1600	870	960	870	800	890
N total g/24 h.	7,07	9,14	13,85	10,36	12,46	10,3	9,67	11,37
Na mEq/24 h.	78,2	118	128	71,3	83,5	75,6	57,6	81
K mEq/24 h.	45,5	52,3	70,2	57,4	76,8	68,6	56,5	73
N aminé mg/24 h.	121	179	292	229	218	180	228	249

Il semble donc qu'il y ait un trouble du métabolisme azoté chez nos deux malades,

EXPLORATION DU METABOLISME CALORIQUE ET GLUCIDIQUE

- 1.- Nos deux malades présentaient une réduction du métabolisme de base de -20 à -29 % confirmée à deux reprises par la méthode de DOUGLAS.

- TABLEAU N° 4 -

Il y a donc là un fait indiscutable . La dénutrition n'est pas en cause, à cette époque nos deux malades étaient en bon état. L'interprétation, de ce fait, est difficile :

- . s'agit-il d'un phénomène morphologique ? , c'est-à-dire d'une réduction de la masse active par rapport à la masse totale et donc à la surface ?
- . ou s'agit-il d'un phénomène métabolique ? tel qu'on le voit dans les insuffisances thyroïdiennes ou dans certaines anesthésies.

- 2.- Le Q.R., à jeun de Madame LEG..., était anormalement élevé lors de sa première hospitalisation.

DATES	Q.R. à jeun
21.10.61	1
24.10.61	0,99
27.10.61	1
28.10.61	1
3.11.61	0,81
7.11.61	0,97

Ce fait est probablement en rapport avec l'état de dénutrition qu'elle présentait à cette époque. En effet, après une réalimentation correcte de 4 mois , ses Q.R. à jeun étaient redevenus normaux :

- . 0,75 avant tryptophane
- . et 0,92 après surcharge.

TABLEAU N° 4

		19/2	21/2
		avant trypto	après trypto
	calories m2/heure	27,5	24,06
Madame LEG...	calories kg/heure	0,86	0,75
	M.B. %	-20	-29
	calories m2/heure	28,5	28,4
Monsieur FAU..	calories kg/heure	0,74	0,74
	M.B. %	-21	-22

TABLEAU N° 5

	Madame LEG...	Monsieur FAU...
Glycémie à jeun	0,80	1
15 min	1,15	1,35
30 "	1,35	1,50
60 "	1,55	1,25
90 "	1,40	1,40

TABLEAU N° 6

	19.2				21.2			
	avant tryptophane				après tryptophane			
	Cal m2/h	Cal kg/h	Cal/h	Q.R.	Cal m2/h	cal Kg/h	Cal/h	Q.R.
<u>Madame LEG...</u>								
A jeun	27,5	0,86	43,46	0,75	24,05	0,75	38	0,92
Sous					30,77	0,97	48,9	0,99
Dextrose	30,44	0,96	48,09	0,92	30,73	0,96	48,5	0,97
	28,38	0,89	44,84	0,89	28,89	0,91	45,6	0,90
<u>Monsieur FAU...</u>								
A jeun	28,52	0,74	57	0,82	28,4	0,74	56,79	0,84
	30,9	0,8	61,7	0,90	33,09	0,86	66,19	0,87
	31,99	0,8	63,9	0,91	33,15	0,86	66,29	0,92
	31,44	0,8	62,89	0,88	30,89	0,80	61,78	0,92

3.- Une surcharge de 1 gramme de glucose par kilog a provoqué une hyperglycémie d'allure anormale. En effet, elle reste quasiment en plateau pendant 90 minutes de l'épreuve.

- TABLEAU N° 5 -

Cette courbe peut correspondre à une absorption lente.

Par ailleurs, le tableau suivant montre l'évolution des Q.R. et des dépenses caloriques après ingestion de glucose.

- TABLEAU N° 6 -

Les Q.R. s'élèvent à peu près normalement. L'aptitude à brûler le glucose apparaît donc normale.

L'A.D.S. est de l'ordre de + 10 à + 24 % chez Madame LEG... et + 6 à + 13 % chez Monsieur FAU... , c'est-à-dire normale.



EN CONCLUSION :

Nos deux sujets présentaient un métabolisme de base significativement abaissé de -20 à -29 % et ceci par la méthode de DOUGLAS.

L'étude de l'utilisation des sucres montre une courbe d'hyperglycémie restant anormalement en plateau correspondant probablement à une réduction du pouvoir d'absorption du glucose.

Par contre, l'oxydation du glucose se fait normalement, c'est-à-dire que les Q.R. s'élèvent normalement après absorption de 1 g./kilog.

METABOLISME LIPIDIQUE

Nous avons dosé les lipides totaux et le cholestérol sanguin de nos deux sujets. Nous avons, d'autre part, mesuré chez Madame LEG... les glycémies et les Q.R. après un repas surchargé en lipides.

Résultats :

	Madame LEG.. Oct.61	Madame LEG... Févr.62	Monsieur FAU.. Févr.62
Lipides totaux	4,25 g.°/°.	5,5 g.°/°.	7 g.°/°.
Cholestérol	2,20 g.°/°.	2,30 g.°/°.	-

	GLYCEMIES	Q.R.
A jeun	0,95	1
2 heures après beurre	0,90	0,85
5 " " "	0,60	0,92

EN RESUME :

La seule anomalie que nous ayons trouvée est l'existence chez Madame LEG... de lipides totaux un peu bas contrastant avec un cholestérol normal. L'épreuve de surcharge en beurre n'a rien montré d'anormal.

Signalons, à la fin de cette étude métabolique, que les autres examens pratiqués tels que calcémie, et dosage des 17 céto et 17 hydroxy-stéroïdes se sont montrés normaux.

CONCLUSIONS

Le tableau clinique de la névrite hypertrophique interstitielle de DEJERINE et SOTTAS est nettement individualisé depuis la magistrale description de ces auteurs.

Affection génétiquement déterminée, elle réalise un bel exemple d'une hérédité dominante. Une observation démonstrative en est rapportée ici, confirmant ces données.

A l'étude neurologique classique nous avons joint une étude génétique avec établissement d'un caryotype, montrant des anomalies chromosomiques mineures qu'il y aurait intérêt à confirmer sur des cas plus nombreux.

Une série de particularités métaboliques concernant en particulier les hydrates de carbone nous ont amené à explorer plus complètement ces malades sur le plan bio-chimique. Nous avons pu ainsi mettre en évidence quelques discrètes anomalies du métabolisme calorique, du métabolisme azoté et des épreuves de surcharge en tryptophane.

Par ailleurs l'existence d'une tache d'origine inconnue, à la chromatographie selon DALGIESH, amène à se demander s'il ne serait pas souhaitable d'orienter désormais la recherche, dans ce groupe d'affections, vers des épreuves bio-chimiques confirmant éventuellement ces faits.

VU et PERMIS d'IMPRIMER :

Le RECTEUR de l'ACADEMIE
de PARIS,

J. R O C C H E

Le DOYEN de la FACULTE
de MEDECINE de PARIS :

Le PRESIDENT de la THESE

L . B I N E T

Ch. D E B R A Y

BIBLIOGRAPHIE

DEJERINE et SOTTAS

Comptes-rendus et mémoires de la Sté de Biologie
1893, 9ème série, 45, 64-96.

GOMBAULT et MALLET

Un cas de tabès ayant débuté dans l'enfance
Arch. de Med. Exp. et d'anat. Path. 1, 385, 1889

P. MARIE

Forme spéciale de la névrite interstitielle
Revue Neurol. 14, 557, 1906

P. BOVERI

De la névrite hypertrophique familiale
Semaine Médicale 30 Mars 1910.

SOUQUES et BERTRAND

Forme atypique de névrite hypertrophique progressive
Ann. Méd. 1926, 19, 484.

DEJERINE

Contribution à l'étude de la Névrite hypertrophique
Progressive de l'enfance
Rev. de Méd. Nov. 1896 p. 881

THOMAS et CHAUSSEBLANCHE

Un cas de névrite hypertrophique progressive
Encéphale 28, 504, 1933.

SOUQUES et BERTRAND

Contribution à l'étude anatomo-pathologique de
la névrite hypertrophique progressive.
Ann. Méd. 1921, 9, 305.

P. MARIE et BERTRAND

Contribution à l'étude anatomo-pathologique de la
Névrite hypertrophique Progressive
Ann. Méd. 1918, 5, 209.

ROUSSY et CORNIL

Névrite hypertrophique progressive
Ann. Méd. 1919, 6, 296

J.R. PITON

L'amyotrophie de CHARCOT-MARIE
Thèse Paris, 1941, Imprimerie Foulon.

THEVENARD et VAN BOGAERT

Revue Neuro 1956, T 94

GARCIN, GRUNER, MAN

Etude pathogénique du signe d'Argyll-Robertson dans
la névrite hypertrophique de DEJERINE et SOTTAS
Presse Méd. 1960, 24 févr.

LAFOURCADE

Le déterminisme génétique du sexe
Revue du Praticien 1er Mars 1961.

Mme HARDIN-GAUDIN

Rôle de la Riboflavine dans le métabolisme du L
et du D tryptophane
Arch. Sc. Physiol. 13, 419, 1959.

Mme HARDIN-GAUDIN

Epreuves de saturation en tryptophane
Nouvelle Rev. Franç. vol.1 n° 3, 1961

LEJEUNE, TURPIN et GAUTHIER

Etude des chromosomes somatiques humains
Rev. Fr. étude clin. et biol. 5, 406, 1960

LEJEUNE, GAUTHIER et TURPIN

Les chromosomes humains en culture de tissu
C.R. Acad. Sciences 248, 602, 1959

